Aus der II. Inneren Abteilung
des Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln
Chefärztin: Prof. Dr. med. Irene Boll

Die Wirkung von Adrenalin auf Blutkulturen von Patienten mit Myeloproliferativen Erkrankungen und Akuten Nichtlymphatischen Leukämien

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Carlo Jürgen Beck
aus Seebad Heringsdorf

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549614_0046

Aus der II. Inneren Abteilung
des Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln
Chefärztin: Prof. Dr. med. Irene Boll

Die Wirkung von Adrenalin auf Blutkulturen von Patienten mit Myeloproliferativen Erkrankungen und Akuten Nichtlymphatischen Leukämien

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Carlo Jürgen Beck
aus Seebad Heringsdorf

Referent: Frau Prof. Dr. med. Irene Boll
Korreferent: Prof. Dr. med. G. Henze

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 23. April 1986

Seite

LITERATURVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG 4

2. FRAGESTELLUNG 10

3. MATERIAL UND METHODE 11

4. ERGEBNISSE 15

5. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE 74

6. DISKUSSION 87

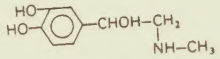
7. ZUSAMMENFASSUNG 90

8. LITERATURVERZEICHNIS 91

ANHANG

1. EINLEITUNG

1895 haben OLIVER und SCHÄFER die blutdrucksteigernde Wirkung von Nebennierenextrakten festgestellt. Chemische Analysen erbrachten die Konstitution des Adrenalins (ABEL, FÜRTH, TAKANINE, ALDRICH), dessen vollsynthetische Herstellung bereits kurze Zeit später STOLTZ und DAKIN, beiden voneinander unabhängig gelang.



Formel I: Adrenalin
(2 - (3,4 Dihydroxy-phenyl)-2-hydroxy-1-methylamino-äthan

Wegen der chemischen Ähnlichkeit mit Brenzkatechin bzw. dem gemeinsamen Grundgerüst, dem Katecholring, bezeichnet man Adrenalin auch als Brenzkatechin oder Katecholamin.

Biosynthese von Adrenalin:

Tyrosin - Dopa - Dopamin - Noradrenalin - Adrenalin.

Die Brenzkatechinhydroxyle machen Adrenalin zu einer sehr reaktionsfähigen aber auch unbeständigen Substanz. In wäßriger Lösung ist die Base schlecht löslich, besser löslich sind ihre Salze z.B. Tartrat. Aus Adrenalin bildet sich durch Oxydation rotgefärbtes Adrenochrom.
Adrenalin wird im Nebennierenmark gebildet, wo es in der Granula der chromaffinen Zellen gespeichert ist. Dafür sind ATP und Mg^{++} erforderlich sowie energieliefernde Reaktionen, da die Aufnahme temperatur- und stoffwechselabhängig ist. Geringe Mengen zirkulieren im Blutplasma des Menschen, wobei der normale Spiegel für Adrenalin unter 1 µ g% liegt. Die Freisetzung des Adrenalins aus den Nebennierenmarkzellen erfolgt durch einen Nervenimpuls und Acetylcholin, dabei handelt es sich um eine Ca^{++} abhängige Reaktion, da unter Acetylcholin ein vermehrter Ca^{++} Einstrom in das Nebennierenmark gemessen werden kann und bei Ca^{++} Abwesenheit die Freisetzungsreaktion

ausbleibt. Ferner können auch andere Substanzen wie Insulin oder Histamin zur Ausschüttung von Adrenalin aus den Nebennierenmarkszellen ins Blut führen. Die Inaktivierung der Katecholamine erfolgt im wesentlichen durch die Enzyme Monoaminooxydase und Katecholamintransferase. Die meisten Metabolite werden schließlich konjugiert und in ein Glukuronid oder einen Sulfatester umgewandelt. Weniger als 10 % werden unverändert oder als Konjugate der Ausgangssubstanz ausgeschieden.

Adrenalin löst ein weites Spektrum von physiologischen Wirkungen aus. AHLQUIST führte 1948 die verschiedenen Wirkungen der Katecholamine auf zwei verschiedene adrenerge Rezeptoren, die α- und β-Rezeptoren, zurück. Die β-Rezeptoren werden weiter in die kardialen β_1-Rezeptoren und die peripheren β_2-Rezeptoren unterteilt. Auch bei den α-Rezeptoren unterscheidet man α_1- und α_2-Rezeptoren. Diese Unterteilung beruht auf der unterschiedlichen Affinität der beiden Rezeptor-Subtypen für selektive Agonisten und Antagonisten. Adrenalin wirkt sowohl auf die α_1- und α_2- als auch β_1- und β_2-Rezeptoren, meist dominiert der β-, und zwar der β_1-Reiz. Die Reaktionen auf den Stoffwechsel kommen durch die Stimulation der β-Rezeptoren zustande. Diese Hormonwirkungen werden durch das c-AMP vermittelt.
SUTHERLAND arbeitete 1971 das "second messenger Prinzip" heraus, nach dem extrazelluläre Signale in intrazelluläre Signale zur Stoffwechseländerung umgesetzt werden. Dieses Übertragungssystem besitzt an der Zellmembran einen Rezeptor, der eng mit dem Adenylcyclasesystem verbunden ist, das auch durch Adrenalin aktiviert wird.

Die physiologischen Wirkungen von Adrenalin:

peripherer Kreislauf		Stoffwechsel	
peripherer Widerstand	o	Grundumsatz	++
Blutdruck Systole	+	Blutzucker	++
Blutdruck Diastole	o	freie Fettsäuren	++
		Verdauung	--
		Bronchienweite	++

Herz

Frequenz	++	ZNS	+
Minutenvolumen	++		

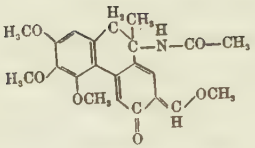
o: kein Einfluß +: Stimulation
-: Hemmung ++: starke Stimulation

Ferner beteiligt sich Adrenalin auch an der humoralen Regulation im Reifungs- und Funktionsspeicher der Granulopoese. Adrenalin führt in Dosen von 0,5 - 1 mg subcutan verabreicht durch Entleerung der Blutdepots, z.B. in der Lunge, zu einer Lymphocytose und einer Thrombocytose. Die Weitstellung der Venolen und Kapillarschlingen bewirkt die Befreiung der an den Gefäßwänden haftenden Blutzellen. Infolge von Gefäßkontraktionen wird der marginale Blutspeicher entleert. Ein negativer Adrenalin-Provokations Test weist auf eine Funktionsstörung der Milz, durch eine gestörte Kontraktion hin, da bei einer Milzvergrößerung bis zu 40 % der Granulocyten in der Milz sind.

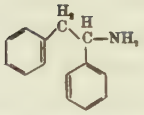
Der therapeutische Anwendungsbereich von Adrenalin ist nicht sehr groß, da zahlreiche Adrenalin ähnliche Präparate mit weniger Nebenwirkungen besseres leisten. Nachteilig beim Adrenalin ist die kurze und brüske Wirkung, die Unwirksamkeit bei oraler Verabreichung und die schwer übersehbare Resorption bei subcutaner Verabreichung. Deshalb liegt der hauptsächliche Anwendungsbereich von Adrenalin beim Schockgeschehen, bei allergischen Störungen, weil Adrenalin die Gefäße abdichtet, bei schwerem Asthma und als gefäßverengende Substanz bei der Lokalanästhesie.
Bei in vitro Untersuchungen von Colchizinderivaten und anderen synthetischen Produkten zur Erforschung von Mitosegiften fand LETTRÉ als Grundskelett für die Mitosegiftwirkung notwendige Gruppierung: Benzolkern - Kohlenstoff - Kohlenstoff - Stickstoff. Am zum Stickstoff benachbarten Kohlenstoff mußte dabei noch ein Benzolkern oder ein anderer größerer Substituent vorhanden sein. Diese Gruppierung bezeichnete man als "sympathicomimetische Gruppe", da sie für Stoffe notwendig ist, die physiologische Wirkungen hervorrufen, die einer Erregung des Sym-

pathicus entsprechen. Die Parallele zu den Mitosegiften vom Typ der Stilbylamine (= α, ß-Diphenyläthylamine Formel III) veranlaßte LETTRÉ zur Prüfung des Adrenalins an Gewebekulturen, da in diesem die sympathicomimetische Gruppierung der Stilbylamine enthalten sein mußte. Die Prüfung der meisten Vertreter dieser Stoffklasse ergab jedoch, daß sie keine Wirkung auf die Kernteilung haben. Eine Ausnahme machte nur das Adrenalin, das nach LETTRÉ'S Befunden bei Zugabe von 100 µg/ml und mehr an Hühnerherzfibroblasten eine deutliche Mitosegiftwirkung erkennen ließ. Der Befund war überraschend, da Adrenalin sich stark von den anderen α, ß-Diphenyläthylaminen unterschied und sich der Aufbau nicht in die Reihe der Mitosegifte vom Typ des Colchizin (Formel II) einfügte. Weitere Untersuchungen ergaben, daß nicht Adrenalin, sondern sein Oxydationsprodukt diese Wirkung besaß. Adrenochrom (Formel IV),das Oxydationsprodukt von Adrenalin, wirkte durch seinen Chinoncharakter auf die Zellteilung, Für LETTRÉ war Adrenalin also analog zu den Provitaminen ein Promitosegift. Gleichzeitiger Zusatz von Vitamin C oder Glutathion als Reduktionsmittel verhinderte die Oxydation des Adrenalins und damit auch das Auftreten einer Mitosehemmung. LETTRÉ glaubte nun mit Adrenalin und seinem Oxydationsprodukt Adrenochrom ein Beispiel für einen körpereigenen Mitoseregulator gefunden zu haben. Über die in vivo Konzentrationen des Adrenalins bestand jedoch noch keine endgültige Klarheit. Er vermutete als charakteristische Eigenschaft der Krebszelle, daß sie die Oxydationsprodukte des Adrenalins reduzieren und damit unwirksam machen konnte, da er keine Wirkung an Zellen des Mäuse-Ascites-Tumor fand.

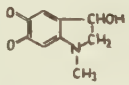
Bei Versuchen mit Zellen des Ehrlich-Ascites-Carcinoms, die unter Berücksichtigung der Tageszeit sowie der Tagesrhythmik der Mitoserate durchgeführt wurden, fanden POHLE und SEIPELT, daß Adrenalin doch die Mitoserate von Krebszellen beeinflußte und zwar im Sinne einer Hemmung der Mitoseaktivität. Der Mitoseindex war erniedrigt.
A. SCHLEICH und A. MAYER beobachteten in einer Fibroblastenkultur, daß bei Gegenwart von Adrenalin (90 µg/ml einer



Formel II: Colchizin



Formel III: α,β -Diphenyläthylamin



Formel IV: Adrenochrom

14 Tage alten Lösung) noch Zellteilungen abliefen. Ferner beobachteten sie die Bildung einer zweikernigen Zelle, während im gleichen Blickfeld bei einer anderen Zelle die völlige Mitosearretierung gesehen wurde (Darstellung aus Zeitrafferfilmaufnahmen). Hierbei waren 90 µg/ml Adrenalin als Grenzdosis anzusehen, da mit höheren Dosen eine völlige Mitosearretierung erzielt wurde. Sie interpretierten diese Beobachtung als eine Demonstration der Variabilität der Antworten eines biologischen Systems auf eine äußere Einwirkung.

β-adrenergische Aktivität ist eng mit dem Adenylcyclasesystem verbunden und zwar vornehmlich über β_1-Rezeptoren, die an der Zelloberfläche liegen. BYRON konnte zeigen, daß pluripotente Stammzellen von Mäusen (colony forming unit spleen (CFU-S)) über β_1-adrenerge Rezeptoren verfügen, die die DNS-Synthese der pluripotenten Stammzellen anregen. Die anregende Wirkung des Adrenalins auf die DNS-Synthese, nämlich die pluripotente Stammzelle aus der Ruhephase in die G_1-Phase zu bringen bzw. den Zellzyklus zu verkürzen, wurde mittels einer erhöhten Ansprechbarkeit der transplantierten Stammzellen in vitro auf die zelltötende Wirkung von H^3-Thymidin gemessen.

D.W. GOLDE und M.J. CLINE untersuchten die direkte Wirkung von verschiedenen Hormonen auf die Blutzellregulation. Es war bekannt, daß adrenerge Agonisten die roten Zellformationen in

vitro verstärken. Das geschieht über die β_2-Rezeptoren. Da adrenerge β-Rezeptoren Aktivität an cAMP gebunden ist, untersuchten sie verschiedene Regulatoren der intrazellulären cAMP Konzentration. Adrenalin verstärkte die Zellproliferation der Erythropoese. Wie die anderen untersuchten Hormone konnte Adrenalin die Koloniebildung nur in Anwesenheit von Erythropoetin stimulieren. Es verstärkte also die Antwort auf Erythropoetin. Sie fanden keine Wirkung des Adrenalins auf die Granulopoese.

GAUWERKY, BERSCH und GOLDE fanden heraus, daß Adrenalin auch das Friend leukemia Zellenwachstum steigerte. Friend'Zellen sind virusinfizierte neoplastische Vorläuferzellen der roten Zellreihe. Durch Versuche mit β_2-Antagonisten konnten sie nachweisen, daß diese Stimulation des Zellwachstums an die β_2-Rezeptoren gekoppelt war. Adrenalin, das ja sowohl auf β_1- als auch auf β_2-Rezeptoren wirkt, hatte sogar eine etwas effektivere Wirkung als reine β_2-Agonisten. Die Konzentration mit der das Wachstum am stärksten stimuliert wurde, betrug 10^{-7} M.

2. FRAGESTELLUNG

Zweck dieser Arbeit sollte es sein, zu untersuchen, inwieweit in vitro zugesetztes Adrenalin eine direkte Wirkung auf die Stammzellen in menschlichen Blutkulturen zeigt. Insbesonders sollte die Proliferation und Differenzierung von thrombopoetischen Vorstufen und das Auftreten von zweikernigen Zellen bei unterschiedlicher Konzentration von Adrenalin untersucht werden. Außerdem wurde das Verhalten der granulopoetischen Zellen in den Kulturen an den einzelnen Stichtagen beobachtet. Dazu wurden Blutkulturen von pathologischem menschlichen Blut angesetzt, die vermehrt Stammzellen enthielten.

Das waren Kulturen von Patienten mit:

Chronisch myeloischer Leukämie (CML)
Osteomyelosklerose (OMS)
Akuter nichtlymphatischer Leukämie (ANLL)

Die Beeinflussung wurde am morphologischen Substrat erfaßt und mittels Differentialzählung ausgewertet. Aus den ermittelten Zahlen wurden Reifungskurven erstellt und die Mitoseindices berechnet.

3. MATERIAL UND METHODE

Es wurden 2 Versuchsreihen von Suspensionskulturen angelegt.

1. Versuchsreihe der Versuche I - VI:
   6 Patienten mit den klinischen Diagnosen:
   CML (n=3), OMS (n=1) und ANLL (n=2)

2. Versuchsreihe der Versuche VII - XIII:
   7 Patienten mit den klinischen Diagnosen:
   CML (n=5) und OMS (n=2)

In beiden Versuchsreihen wurde von jeder Suspensionskultur 3 Serien angesetzt:
1) Kontrollansatz,
2) Ansatz mit 10 µg/ml Adrenalin,
3) Ansatz mit 100 µg/ml Adrenalin.
Die Auswertung der Präparate erfolgte bei der 1. Versuchsreihe nach 24,48 und 72 Stunden, bei der 2. Versuchsreihe am 3., 5,7. und 9. Tag. Von jeder Kultur wurde sofort ein Originalpräparat angefertigt und nach Pappenheim gefärbt. Es lieferte die Ausgangswerte für die Beurteilung, der in den Kulturen eingetretenen Zellverschiebungen.

Zusammensetzung des Nährbodens für die Kontrollansätze:

- 1,2 ml Zellsuspension in RPMI-Medium (mit 200 µg% Glucose) und 200 mmol L-Glutamin
- 0,8 ml AB-Plasma
- 2 Tropfen Strepto-Binotal Lösung

Die Ansätze mit Adrenalin enthalten:

- 1,0 ml Zellsuspension mit Zusatz s.o.
- 0,8 ml AB-Plasma
- 0,2 ml 10 µg Adrenalin, bzw. 100 µg Adrenalin (Suprarenin-Lösung)
- 1 Tropfen Strepto-Binotal Lösung

Jeweils 0,5 ml der Ansätze wurden in ein steriles Eppendorfgefäß gegeben und bei 37° C für die 1. Versuchsreihe 72 Stunden, für die 2. Versuchsreihe 9 Tage in dem Brutschrank aufbewahrt.

An den einzelnen Stichtagen erfolgte die Bestimmung der absoluten Zellzahl in der Schilling Zählkammer und die Anfertigung eines Ausstrichs in der Zytozentrifuge. Anschließend wurden die Präparate nach Pappenheim mit May-Grünwald- und Giemsa-Lösung panoptisch gefärbt. Jeder Ansatz sollte möglichst auf etwa 2000 Zellen/µl eingestellt sein.

Die Auswertung der Präparate erfolgte nach der allgemeinen morphologischen Klassifizierung der einzelnen hämatologischen Zelle nach den Kriterien von BOLL und nach einigen Atlanten.

Folgende Zelltypen wurden unterschieden:

Myeloblast (Mbl)
Promyelozyt (Promy)
Myelozyt (+ eosinophiler + basophiler) (Myel)
Metamyelozyt (Meta)
Stabkernige Granulozyten (STAB)
Segmentkernige Granulozyten (+ eosinophiler + basophiler)(Segm)

Megakaryopoese:
Megakaryoblast (Mebl)
Megakaryozyt (einschl. Promegakaryozyt) (Mega)

Ferner: Makrophagen (Makro), Lymphozyt (Ly), Monozyt (+ Promonozyt) (Mono).

Die eosinophilen und basophilen Myelozyten bzw. Segmentkernigen wurden den neutrophilen Myelozyten bzw. Segmentkernigen zugerechnet, weil ihre Zahl zu klein war.
Als teilungsfähige Granuloblasten (Gbl) wurden die Vorläuferzellen der Granulopoese bezeichnet (Myeloblast bis Metamyelozyt einschließlich). Diese gingen in die Berechnung des weißen Mitoseindex ein. Nichtteilungsfähige Granulozyten (Gran) waren der stabkernige- und der segmentkernige Granulozyt.

Mitoseindex:

Folgende Mitosephasen wurden unterschieden:

- Prophase (P): Die Kernmembran und die Nukleolen sind aufgelöst, die Chromosomen schon zu erkennen, aber noch in festem Spirem angeordnet.

- Frühe Metaphase (fM): Die Chromosomen liegen ungeordnet im lockeren Spirem über die Zelle verteilt.
- späte Metaphase (sM): Stadium der Äquatorialplatte, die in der Aufsicht als Monaster mit sternförmig angeordneten Chromosomen erkennbar ist.
- Anaphase (A): die Chromosomen sind in zwei Gruppen angeordnet und bilden einen Diaster.
- Telophase (T): Der Zelleib ist mit seinem Zytoplasma eingeschnürt in lockerem Spirem.
- Rekonstruktionsphase (R):Die Durchschnürung der Zelle ist vollzogen. Die Tochterzellen sind nur noch gelegentlich über einen dünnen Zytoplasmafaden verbunden, die Chromosomen jeder Zelle liegen in festem Spirem. Kernmembran und Nukleolen sind noch nicht wieder ausgebildet.

Der Mitoseindex: gibt das Verhältnis von gezählten Mitosen zu gezählten teilungsfähigen Zellen wieder und wird in Promille angegeben. Er ist ein Maß für die Regeneration der Blutzellen.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte anhand von:

1) Reifungskurve der leukozytären Zellen
2) Reifungskurve der megakaryopoetischen Zellen
3) Mitoseindices

Reifungskurven: Wir unterschieden zwei verschiedene Arten von Reifungskurven. Einmal wurde die prozentuale Verteilung der Zellgruppen gemessen an der Gesamtzahl der differenzierten Zellen für die einzelnen Tage der Beobachtungsdauer. Zweitens konnten durch die Bestimmung der Zellzahl in den einzelnen Präparaten die Relativwerte der einzelnen Zellgruppen in Absolutwerte umgerechnet werden. So konnte in den Kulturen das relative, als auch das absolute Verhalten der Zellen verfolgt werden. Bei einigen Präparaten konnte keine Zellzählung durchgeführt werden.
Es sind 500 Zellen pro Präparat (soweit möglich) differenziert worden.

Die granulopoetischen und die megakaryopoetischen Zellen wurden auf signifikante Unterschiede ihres Vorkommens zwischen Kontrolle und den Zusätzen berechnet. Dies geschah mit Hilfe des χ^2-Verfahrens:

$$\chi^2\ (FG) = \sum_{i=1}^{K} \frac{(B-E)^2}{E}$$

B = Beobachtungswert
E = Erwartungswert
FG = Freiheitsgrad

Folgender Bewertungsmaßstab wurde angewendet:

nicht signifikant	$p < 0{,}75$
zweifelhaft	$0{,}75 \leq p < 0{,}90$
signifikant	$0{,}90 \leq p < 0{,}99$
hochsignifikant	$0{,}99 \leq p$

4. ERGEBNISSE

Für die 1. Versuchsreihe wurden von 6 Patienten Blutkulturen mit Zusatz von 10 µg/ml und 100 µg/ml Adrenalin und ohne Zusatz angesetzt.

4.1. Versuch I: Me., G. männl., 65 Jahre

Klinische Diagnose: subakute Leukämie (ANLL)
Herzinsuffizienz, Carotisstenose links

Blutbild: 17. 11. 1981

Hb:	8,7 g/dl	Mbl:	57 %	Bas:	---
HK:	28,2 Vol. %	Promy:	--	Eos:	---
Ery:	2,30 Mill/µl	Myel:	---	Ly:	---
Leuko:	6900/µl	Meta:	---	Mono:	19 %
Thrombo:	26000/µl	Stab:	3 %		
		Segm:	21 %		

Anisocytose ++ Polychromasie + Poikilocytose +

Medikamentöse Therapie
z.Zp. der Blutentnahme: Allopurinol 300 mg 1x1; Molsidomin 2x1
Digoxin 1x1; alle 3 Tage Furosemid

Sternalpunktion vom 18. 5. 1981
Granulopoese stark vermindert und linksverschoben, toxisch granuliert, Erythropoese wenig vermehrt, Megaloblastoide vorhanden. Thrombopoese: Megakaryozyten in allen Reifungsstufen vorhanden.

4.1.1. In Tabelle 1 sind die Absolutwerte für die Blutzellen pro µl und die Mitoseindices für die unterschiedlichen Kulturtage der Einzelkulturen aufgeführt.

Tabelle 1
Versuch I: Patient Me., G. subakute Leukämie (ANLL)

Kulturnummern: 33896 - 33899, 33909 - 33914

	Kontrolle				10µg/ml Adrenalin			100µg/ml Adrenalin		
Kulturdauer (in Stunden)	0	24	48	72	24	48	72	24	48	72
Blasten	-	-	-	-	-	120	56	94	149	35
Mbl	1952	988	624	634	764	720	341	847	835	453
Promy	150	148	102	162	103	82	119	47	113	60
Myel	231	148	131	99	125	96	90	144	189	188
Meta	177	84	84	109	114	106	59	55	122	115
Stab	48	27	61	92	49	53	16	27	50	17
Segm	82	27	15	13	49	43	47	48	68	13
Ly	522	337	375	491	582	1137	762	645	647	188
Mono	238	141	58	50	114	43	60	43	77	31
MI %0	-	5,5	2,7	3,2	3,4	4,2	5,2	-	-	-
Zellen/µl	3400	1900	1450	1650	1900	2400	1550	1950	2250	1100

Zusammenstellung der Absolutwerte der Blutzellen pro µl und der Mitoseindices an den einzelnen Stichtagen für den Versuch I.

Blasten: Eine eindeutige differentialdiagnostische Zuordnung dieser Blasten war in der Pappenheimfärbung nicht möglich.

4.2. Versuch II: Sch., U., weibl., 57 Jahre

Klinische Diagnose: Chronisch myeloische Leukämie (CML)

Blutbild: am 18. 8.1981

Hb:	12,3 g/dl	Mbl:	3 %	Bas:	6 %
Hk:	39,3 Vol.%	Promy:	2 %	Eos:	2 %
Ery:	3,93 Mill/µl	Myel:	6 %	Ly:	3 %
Leuko:	99500/µl	Meta:	4 %	Mono:	2 %
Thrombo:	563000/µl	Stab:	31 %		
		Segm:	41 %		

Anisocytose ++ Poikilocytose +

Medikamentöse Therapie
z.Zp. der Blutentnahme: keine

Sternalpunktion vom 22. 9. 1981

Granulopoese: vermehrt links verschoben, Megakaryoblasten vorhanden, Mikrokaryozyten reichlich. Erythropoese vermindert nicht verschoben, normoblastisch, Megaloblasten.

4.2.1. In Tabelle 2 sind die Absolutwerte für die Blutzellen pro µl und die Mitoseindices für die unterschiedlichen Kulturtage der Einzelkulturen aufgeführt.

Tabelle 2
Versuch II: Patient Sch., U. CML

Kulturnummern: 33664 - 33667, 33680 - 33685

Kulturdauer (in Stunden)	0	Kontrolle 24	48	72	10µg/mlAdrenalin 24	48	72	100µg/mlAdrenalin 24	48	72
Blasten	-	6	11	15	76	68	60	134	148	120
Mbl	122	180	93	85	32	15	10	16	27	34
Promy	183	268	186	100	95	106	82	75	90	95
Myel	596	378	418	128	221	218	166	263	268	212
Meta	174	361	365	153	267	275	230	244	275	231
Stab	729	515	922	275	401	337	279	449	254	218
Segm	505	396	818	456	487	456	396	472	385	109
Ly	37	48	41	15	25	19	20	24	23	21
Mono	4	48	46	23	46	6	7	23	30	10
MI %o	-	7,4	10,9	10,8	10,6	9,7	10,4	11,0	9,2	11,5
Zellen/µl	2350	2200	2900	1250	1650	1500	1250	1700	1500	1050

Zusammenstellung der Absolutwerte der Blutzellen pro µl und der Mitoseindices in den Kulturen an den einzelnen Stichtagen für den Versuch II.

Blasten: Eine eindeutige differentialdiagnostische Zuordnung dieser Blasten war in der Pappenheimfärbung nicht möglich.

4.3. Versuch III: Wa., H., männl. 52 Jahre

Klinische Diagnose: Chronisch myeloische Leukämie (CML)
Hypertonus, Hyperuricämie, primär-chronische Polyarthritis

Blutbild: 9. 11. 1981

Hb:	17,0 g/dl	Mbl:	--	Bas:	1 %
Hk:	58,3 Vol. %	Promy:	11 %	Eos:	4 %
Ery:	5,34 Mill/µl	Myel:	8 %	Ly:	4 %
Leuko:	145000/µl	Meta:	7 %	Mono:	3 %
Thrombo:	293000/µl	Stab:	24 %		
		Segm:	38 %		

Medikamentöse Therapie
z.Zp. der Blutentnahme: Allopurinol 300 mg 1x1
Sternalpunktion vom 3. 11. 1981
Ausstrich zellreich.
Granulopoese vermehrt, nicht verschoben, Megakaryozyten in allen Reifungsstufen, Mikrokaryozyten.

4.3.1. In Tabelle 3 sind die Absolutwerte für die Blutzellen pro µl und die Mitoseindices für die unterschiedlichen Kulturtage der Einzelkulturen aufgeführt.

Tabelle 3

Versuch III: Patient Wa., H. CML

Kulturnummern: 34021 - 34024, 34028 - 34033

Kulturdauer (in Stunden)	Kontrolle 0	Kontrolle 24	Kontrolle 48	Kontrolle 72	10µg/ml Adrenalin 24	10µg/ml Adrenalin 48	10µg/ml Adrenalin 72	100µg/ml Adrenalin 24	100µg/ml Adrenalin 48	100µg/ml Adrenalin 72
Blasten	5	28	30	30	61	80	62	116	71	36
Mbl	53	69	86	82	57	83	66	78	45	13
Promy	206	223	212	172	208	275	181	226	118	57
Myel	404	336	346	400	456	446	480	599	725	596
Meta	372	374	376	435	495	463	439	581	661	357
Stab	558	552	594	496	507	792	457	442	291	92
Segm	1052	672	443	421	715	524	449	874	515	120
Ly	-	14	29	49	73	48	44	60	44	25
Mono	-	32	34	65	28	39	22	24	30	4
MI ‰	-	9,3	8,4	4,0	4,3	4,4	7,6	-	-	-
Zellen/µl	2650	2300	2150	2150	2600	2750	2200	3000	2500	1300

Zusammenstellung der Absolutwerte der Blutzellen pro µl und der Mitoseindices in den Kulturen an den einzelnen Stichtagen für den Versuch III.

Blasten: Eine eindeutige differentialdiagnostische Zuordnung dieser Blasten war in der Pappenheimfärbung nicht möglich.

4.4. Versuch IV: Ma. M., männl., 24 Jahre

Klinische Diagnose: Chronisch myeloische Leukämie (CML)
Hyerurikämie

Blutbild: 25. 8. 1981

Hb:	12,6 g/dl	Mbl:	3 %	Bas:	--
Hk:	41,2 Vol.%	Promy:	6 %	Eos:	1 %
Ery:	3,69 Mill/µl	Myel:	11 %	Ly:	3 %
Leuko:	165000/µl	Meta:	5 %	Mono:	1 %
Thrombo:	277000/µl	Stab:	41 %		
		Segm:	29 %		

Anisozytose +

Medikamentöse Therapie
z.Zp. der Blutentnahme: keine
Sternalpunktion vom 22. 9. 1981
Ausstrich: sehr zellreich, fettarm.
Granulopoese vermehrt, nicht verschoben.
Erythropoese wenig vermindert, linksverschoben, normoblastisch. Megaloblastoide reichlich
Thrombopoese: Megakaryozyten in allen Reifungsstufen und Mikrokaryozyten.

4.4.1. In Tabelle 4 sind die Absolutwerte für die Blutzellen pro µl und die Mitoseindices für die unterschiedlichen Kulturtage der Einzelkulturen aufgeführt.

Tabelle 4
Versuch IV: Patient Ma., M. CML

Kulturnummern: 33770 - 33773, 33783 - 33788

Kulturdauer (in Stunden)	Kontrolle 0	Kontrolle 24	Kontrolle 48	Kontrolle 72	10µg/ml Adrenalin 24	10µg/ml Adrenalin 48	10µg/ml Adrenalin 72	100µg/ml Adrenalin 24	100µg/ml Adrenalin 48	100µg/ml Adrenalin 72
Blasten	-	16	21	40	50	52	20	55	31	15
Mbl	38	32	43	80	43	13	32	45	40	58
Promy	101	96	106	105	114	89	125	67	117	176
Myel	380	376	376	428	435	287	335	331	523	556
Meta	393	500	370	407	321	297	381	235	436	198
Stab	456	468	459	617	439	610	349	349	141	51
Segm	687	468	249	368	321	286	182	286	186	70
Ly	13	24	13	34	6	8	7	19	22	20
Mono	32	20	13	21	21	8	19	13	4	6
MI %o	-	11,3	7,3	4,1	13,3	9,6	6,7	4,2	2,7	4,5
Zellen/µl	2100	2000	1650	2100	1750	1650	1450	1400	1500	1150

Zusammenstellung der Absolutwerte der Blutzellen pro µl und der Mitoseindices in den Kulturen an den einzelnen Stichtagen für den Versuch IV.

Blasten: Eine eindeutige differentialdiagnostische Zuordnung dieser Blasten war in der Pappenheimfärbung nicht möglich.

4.5. Versuch V: Wi. G., männl., 71 Jahre

Klinische Diagnose: polyzythämisches Vorstadium einer Osteomyelosklerose (OMS), Leberzirrhose

Blutbild: 1. 10. 1979

Hb:	18,0 g/dl	Mbl:	1 %	Eos:	4 %
Hk:	56,2 Vol. %	Promy:	--	Mono:	15 %
Ery:	18,0 Mill/µl	Myel:	1 %	Ly:	4 %
Leuko:	273000/µl	Meta:	2 %		
Thrombo:	301000/µl	Stab:	11 %		
		Segm:	62 %		

Medikamentöse Therapie
z.Zp. der Blutentnahme: keine

Beckenkammpunktat vom 3. 10. 1979

Fettgewebe fast vollständig verschwunden

Granulopoese: massiv vermehrt

Erythropoese: unterdrückt

Thrombopoese: massive Vermehrung von bizarrgeformten Megakaryoblasten- und zyten.

4.5.1. In Tabelle 5 sind die Absolutwerte für die Blutzellen pro µl und die Mitoseindices für die unterschiedlichen Kulturtage der Einzelkulturen aufgeführt.

Tabelle 5
Versuch V: Patient Wi.,G OMS

Kulturnummern: 33871 - 33874, 33884 - 33889

	Kontrolle				10µg/mlAdrenalin			100µg/mlAdrenalin		
Kulturdauer (in Stunden)	0	24	48	72	24	48	72	24	48	72
Blasten	18	16	17	13	41	36	32	32	35	34
Mbl	44	25	27	18	27	24	25	20	17	14
Promy	136	66	61	32	76	80	53	72	37	40
Myel	312	152	191	174	184	228	189	208	245	244
Meta	226	197	203	298	150	278	178	150	199	278
Stab	82	143	68	70	247	58	35	138	73	71
Segm	114	225	295	367	265	257	149	360	220	139
Ly	56	11	21	8	54	35	28	14	19	16
Mono	12	15	17	20	6	4	11	6	5	14
MI %o	2,8	4	7,2	7,5	9,2	6,6	3,1	4,4	3,4	5,9
Zellen/µl	1000	850	900	1000	1050	1000	700	1000	850	850

Zusammenstellung der Absolutwerte der Blutzellen pro µl und der Mitoseindices in den Kulturen an den einzelnen Stichtagen für den Versuch V.

Blasten: Eine eindeutige differentialdiagnostische Zuordnung dieser Blasten war in der Pappenheimfärbung nicht möglich.

4.6. Versuch VI: Dö. A., männl., 79 Jahre

Klinische Diagnose: Bild einer akut-myeloischen Leukämie (ANLL) nach Klinik "smouldering leukemia"

Blutbild: 12. 10. 1981

Hb:	10,3 g/dl	Mbl:	--	Bas:	1 %
Hk:	31,8 Vol.%	Promy:	4 %	Mono:	7 %
Ery:	3,68 Mill/µl	Myel:	5 %	Ly:	33 %
Leuko:	11500/µl	Meta:	6 %		
Thrombo:	22000/µl	Stab:	13 %		
Anisozytose +		Segm:	31 %		

Medikamentöse Therapie
z.Zp. der Blutentnahme: Digoxin 10 mg 1x1

Sternalpunktion vom 13. 10. 1981

Ausstrich: zellreich, fettarm

Granulopoese: Myeloblastenanteil über 50 %, reife Granulozyten vorhanden

Erythropoese: stark reduziert

Thrombopoese: stark reduziert

4.6.1. In Tabelle 6 sind die Absolutwerte für die Blutzellen pro µl und die Mitoseindices für die unterschiedlichen Kulturtage der Einzelkulturen aufgeführt.

Tabelle 6
Versuch VI: Patient Dö., A. smouldering leukemia (ANLL)

Kulturnummern: 33921 - 33924, 33531 - 33536

	Kontrolle				10µg/mlAdrenalin			100µg/mlAdrenalin		
Kulturdauer (in Stunden)	0	24	48	72	24	48	72	24	48	72
Blasten	-	-	-	20	-	20	50	64	57	72
Mbl	1175	865	820	556	1041	442	450	756	449	337
Promy	50	185	160	256	213	154	122	133	127	87
Myel	125	217	160	360	271	286	322	149	374	294
Meta	115	131	196	168	160	182	168	112	241	120
Stab	150	123	104	132	86	126	119	74	96	40
Segm	645	238	64	140	160	59	73	105	45	44
Ly	220	287	436	336	115	123	139	138	96	89
Mono	20	4	60	32	4	8	7	19	15	17
MI %o	3,0	5,0	5,1	7,3	2,4	10,4	5,5	8,1	10,1	10,8
Zellen/µl	2500	2050	2000	2000	2050	1400	1450	1550	1500	1100

Zusammenstellung der Absolutwerte der Blutzellen pro µl und der Mitoseindices in den Kulturen an den einzelnen Stichtagen für den Versuch VI.

Blasten: Eine eindeutige differentialdiagnostische Zuordnung dieser Blasten war in der Pappenheimfärbung nicht möglich.

Für diese 2. Versuchsreihe wurden von 7 Patienten Blutkulturen mit Zusatz von 10 µg/ml und 100 µg/ml Adrenalin und ohne Zusatz angesetzt.

4.7.1. Versuch VII: Kr.H., männl., 80 Jahre

Klinische Diagnose: Osteomyelosklerose (OMS), Ösophagusvarizenblutung, gutartiger Tumor li. Unterkiefer

Blutbild: 15. 3. 1982

Hb:	8,9 g/dl	Mbl:	---	Bas:	2 %
Hk:	27,4 Vol. %	Promy:	7 %	Mono:	4 %
Ery:	3,59 Mill/µl	Myel:	9 %	Ly:	7 %
Leuko:	31.100/µl	Meta:	19 %		
Thrombo:	237000/µl	Stab:	8 %		
		Segm:	44 %		

Medikamentöse Therapie
z.Zp. der Blutentnahme: Prednison ret 10 mg

Zellreiches Stadium einer OMS (megakaryozytäre Form)
Verminderte Granulopoese und Erythropoese
Vielzahl von Megakaryozyten mit bizarrer Kernform
Fettgewebsanteil ist vermindert, herdförmige Vermehrung des Bindegewebes.

Ergebnisse:

4.7.2. Verhalten der Blutzellen in den Suspensionskulturen: Abb. 1a + b

Kontrolle: Abb. 1 a + b
Granuloblasten: nach mäßigem Rückgang bis zum 5. Tag, stieg der Granuloblastenanteil am 7. Tag nochmals leicht an, um dann bis zum 9. Tag rasch bis fast auf 0 abzufallen.
Granulozyten: der anfänglich langsame Rückgang des Granulozytenanteils in den Kulturen, beschleunigte sich nach dem 5. Tag.
Lymphozyten und Makrophagen: sie erhöhten ihren Anteil in den Kulturen beträchtlich, besonders der Lymphozytenanteil stieg nach dem 7. Tag steil an.

10 µg/ml Adrenalin: Abb. 1 a
Granuloblasten und Granulozyten: das Verhalten war ähnlich wie in den Kontrollkulturen.
Lymphozyten und Makrophagen: sie vergrößerten ihren Anteil im Laufe der Kultur ähnlich wie in den Kontrollkulturen.

100 µg/ml Adrenalin: Abb. 2 b
Granuloblasten: nach deutlichem Anstieg bis zum 3. Tag, ging der Granuloblastenanteil bis zum 7. Tag auf 0 zurück.
Granulozyten: der Granulozytenanteil ging bis zum 7. Tag auf 0 zurück.
Lymphozyten und Makrophagen: sie vergrößerten ihren Anteil in den Kulturen erheblich. Ab dem 7. Tag waren keine anderen Zellen mehr zu differenzieren.

4.7.3. Reifungskurve der Megakaryopoese : Abb. 2

Kontrolle: ansteigende Proliferation von Megakaryoblasten mit dem Maximum am 7. Tag.
10 µg/ml Adrenalin: stärkerer Anstieg von Megakaryoblasten bis zum 5. Tag, als in den Kontrollkulturen, danach wieder rascher Abfall. Am 5. Tag waren Megakaryozyten in der Kultur nachzuweisen.
100 µg/ml Adrenalin: keine Proliferation und Differenzierung von megakaryopoetischen Zellen in den Kulturen.

4.7.4. Tabelle 7

Absolutwerte für die Leukozyten mit Mitoseindices in %o, Makrophagen und die prozentualen Einzelwerte der megakaryopoetischen Zellen an den einzelnen Stichtagen.

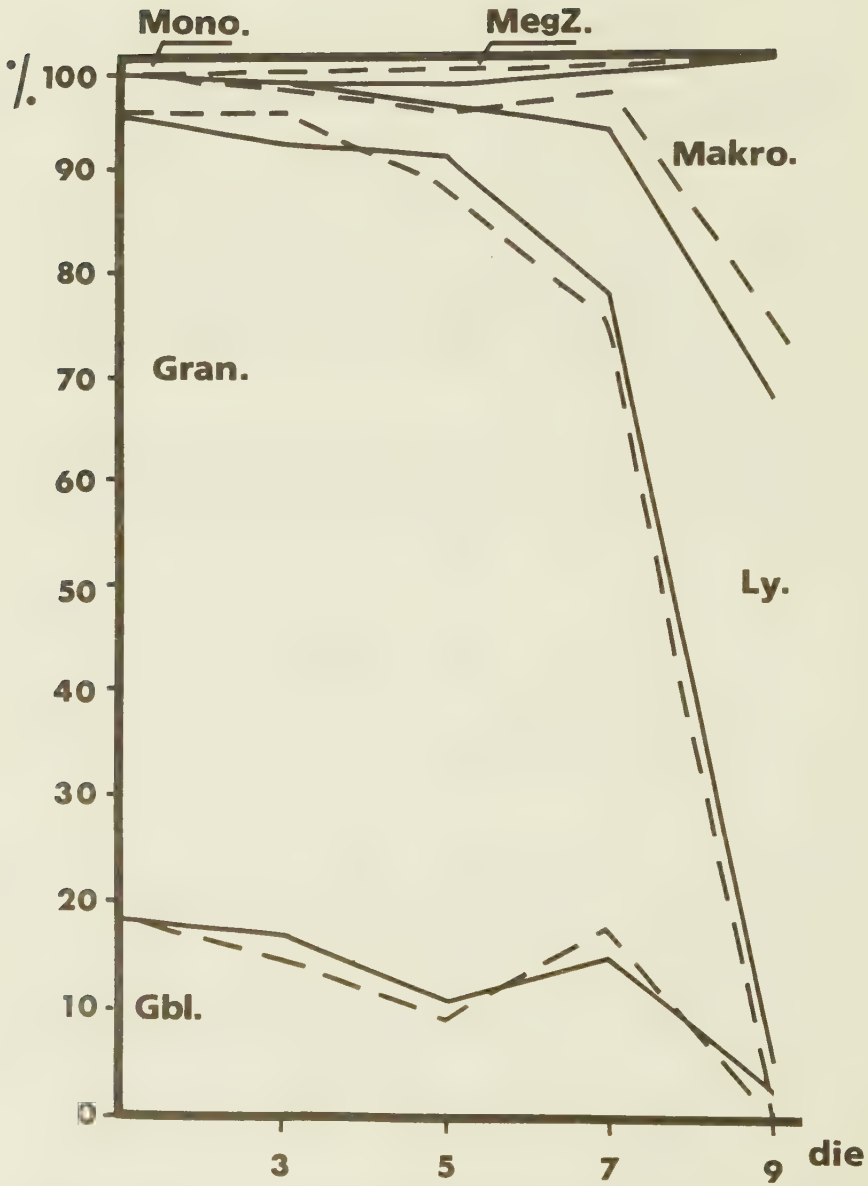


Abb. 1a: Verhalten der Blutzellen des Patienten Kr., H. mit OMS in der Suspensionskultur. Additive Darstellung der Relativwerte Kontrolle (——); Adrenalin: 10 µg/ml (---)

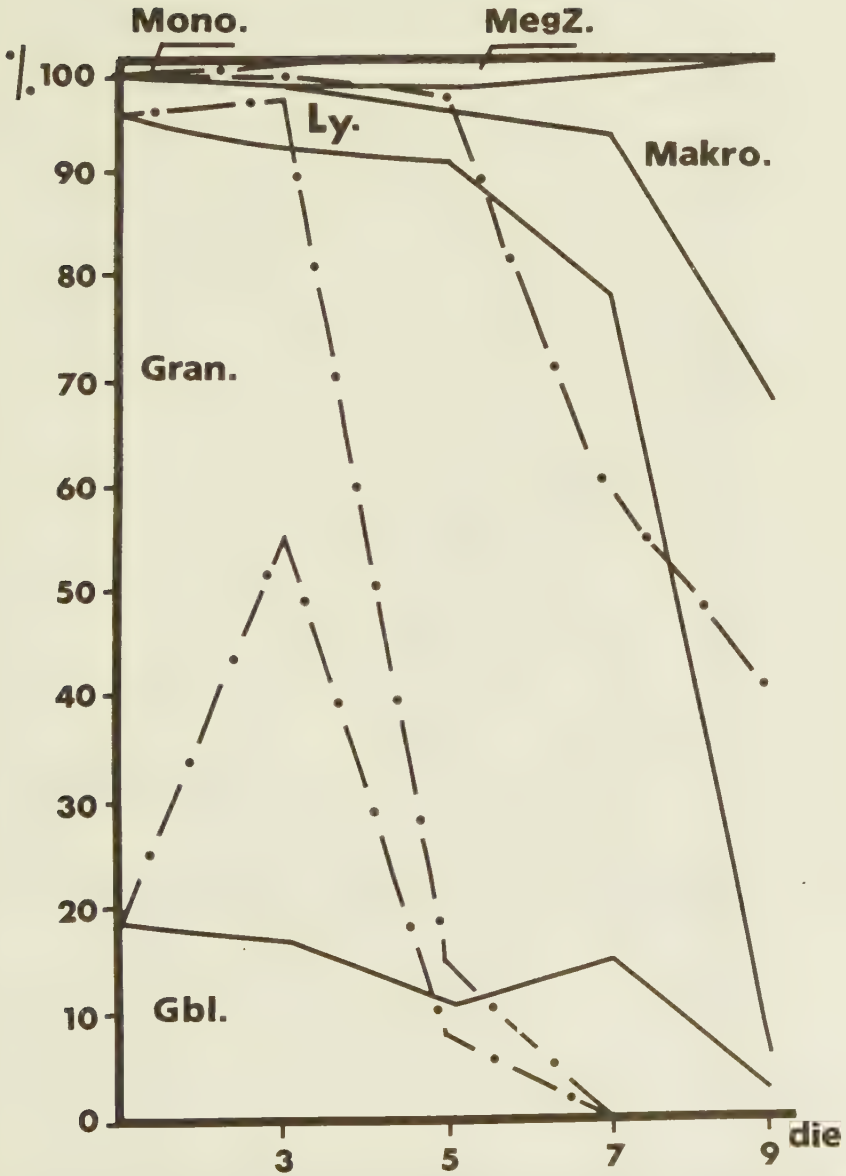


Abb. 1b: Verhalten der Blutzellen des Patienten Kr., H. mit OMS in der Suspensionskultur. Additive Darstellung der Relativwerte Kontrolle (——); Adrenalin: 100 µg/ml (-.-.)

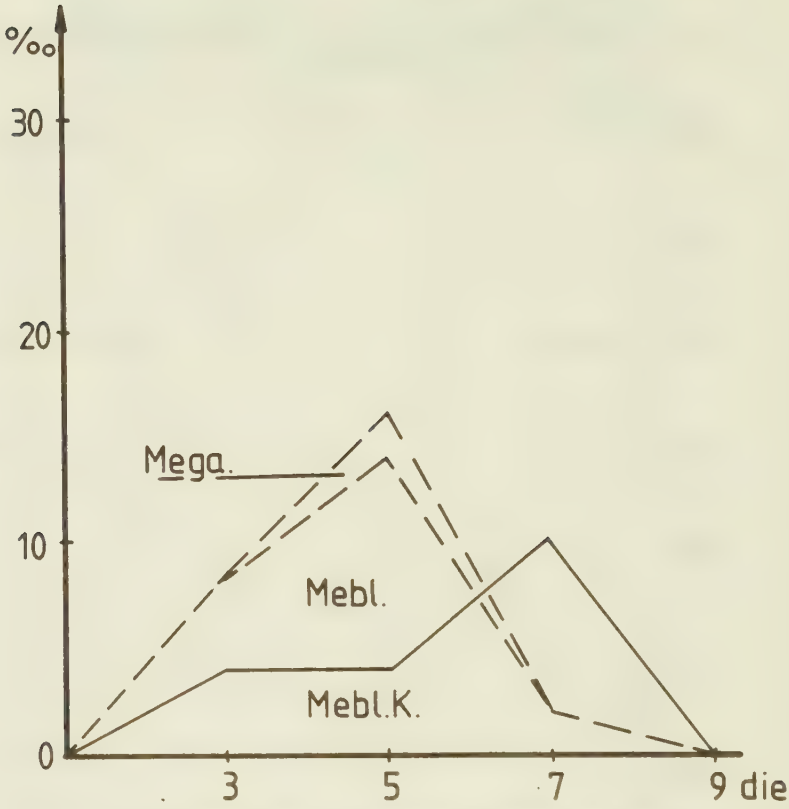


Abb. 2: Reifungskurve der Megakaryopoese des Pat. Kr., H. m
OMS. Additive Darstellung in %o: Kontrolle (——); 10 µg/ml
Adrenalin (---).
Mebl.K.: Megakaryoblasten in der Kontrollkultur

Tabelle 7
Versuch VII: Patient Kr., H. OMS

Kulturnummern: 34551 - 34563

Kulturdauer (Tage)	Kontrolle 0	3	5	7	9	10µg/ml Adrenalin 3	5	7	9	100µg/ml Adrenalin 3	5	7	9
Mebl.(%)	-	0,4	0,4	1	-	0,6	1,4	0,2	-	-	-	-	-
Mega.(%)	-	-	-	-	-	-	0,2	-	-	-	-	-	-
Mbl	55	39	53	12	-	40	13	5	-	20	11		-
Promy	131	117	88	23	-	112	51	24	-	73	26	-	-
Myel	247	186	111	133	25	192	96	139	-	373	53	-	-
Meta	295	341	64	171	-	234	134	264	-	449	68	-	-
Stab	1379	793	374	281	13	744	320	302	-	314	89	-	-
Segm	1588	2119	1960	894	13	2454	2252	1066	-	357	142	-	-
Ly	68	254	129	298	629	64	96	528	1125	53	1347	1200	520
Mono	37	35	75	20	-	64	64	5	-	11	-	-	-
Makro	-	-	59	98	320	72	122	62	375	-	89	800	780
MI %o	-	11,2	18	13,5	-	13,8	20,8	11,1	-	3,3	-	-	-
Zellen/µl	3800	3900	2925	1950	1000	4000	3200	2400	1500	1650	1825	2000	1300

Zusammenstellung der Absolutwerte der Leukozyten pro µl, die Mitoseindices in %o und das Verhalten der prozentualen Einzelwerte der megakaryopoetschen Zellen an den einzelnen Stichtagen für den Versuch VII. Am 5. Kulturtag wurden die Absolutwerte durch Interpolation ermittelt.

4.8.1. Versuch VIII: Wa. I., weibl., 69 Jahre

Klinische Diagnose: Chronisch myeloische Leukämie (CML)
Nierencyste

Blutbild: 9. 3. 1983

Hb:	13,4 g/dl	Mbl:	--	Bas:	15 %
Hk:	39,5 Vol. %	Promy:	--	Ly:	11 %
Ery:	4,13 Mill/µl	Myel:	--	Mono:	6 %
Leuko:	10.400/µl	Meta:	--	Eos:	4 %
Thrombo:	214.000/µl	Stab:	3 %		
		Segm:	61 %		

Medikamentöse Therapie
z.Zp. der Blutentnahme: keine

Sternalpunktion vom 7. 1. 1980
Granulopoese vermehrt und linksverschoben, Erythropoese normal, nicht verschoben, Megakaryozyten und Mikrokaryozyten reichlich.

Ergebnisse:

4.8.2. Verhalten der Blutzellen in den Suspensionskulturen:
Abb. 3a + b

Kontrolle: Abb. 3a + b
Granuloblasten: bis zum 9. Tag ging der Granuloblastenanteil in den Kulturen auf 2 % zurück.
Granulozyten: im Laufe der Kultur ging der Granulozytenanteil beträchtlich zurück.
Lymphozyten: nach deutlichem Anstieg bis zum 3. Tag, nahm der Anteil der Lymphozyten in den Kulturen bis zum 9. Tag wieder ab.

Makrophagen: sie vergrößerten ihren Anteil bis zum 9. Tag erheblich.

10 µg/ml Adrenalin: Abb. 3a
Granuloblasten und Granulozyten: ihr Anteil veränderte sich ähnlich wie in den Kontrollkulturen.
Lymphozyten: bis zum 7. Tag vergrößerte sich der Lymphozytenanteil deutlich, dann nahm er wieder leicht ab.
Makrophagen: sie erhöhten ihren Anteil in den Kulturen bis zum 9. Tag stetig, er blieb jedoch kleiner als in den Kontrollkulturen.

100 µg/ml Adrenalin: Abb. 3b
Granuloblasten und Granulozyten: der Anteil der Granuloblasten- und der Granulozyten in den Kulturen ging bis zum 7. Tag auf 0 zurück.
Lymphozyten: sie vermehrten sich im Laufe der Kultur massiv. Am 9. Tag waren dann nur noch Lymphozyten in der Kultur zu differenzieren.
Makrophagen: nach leichtem Anstieg bis zum 5. Tag fiel der Makrophagenanteil bis zum 9. Tag dann wieder auf 0.

4.8.3. Reifungskurven der Megakaryopoese: Abb. 4; 5

Kontrolle: schwache Proliferation von Megakaryoblasten.
10 µg/ml Adrenalin, Abb. 4: stärkere Proliferation und Differenzierung der megakaryopoetischen Zellen als in den Kontrollkulturen.
100 µg/ml Adrenalin Abb. 5: schwache Proliferation von Megakaryoblasten am 3. Kulturtag.

4.8.4. Tabelle 8

Absolutwerte für die Leukozyten mit Mitoseindices in %o, Makrophagen und die prozentualen Einzelwerte der megakaryopoetischen Zellen an den einzelnen Stichtagen.

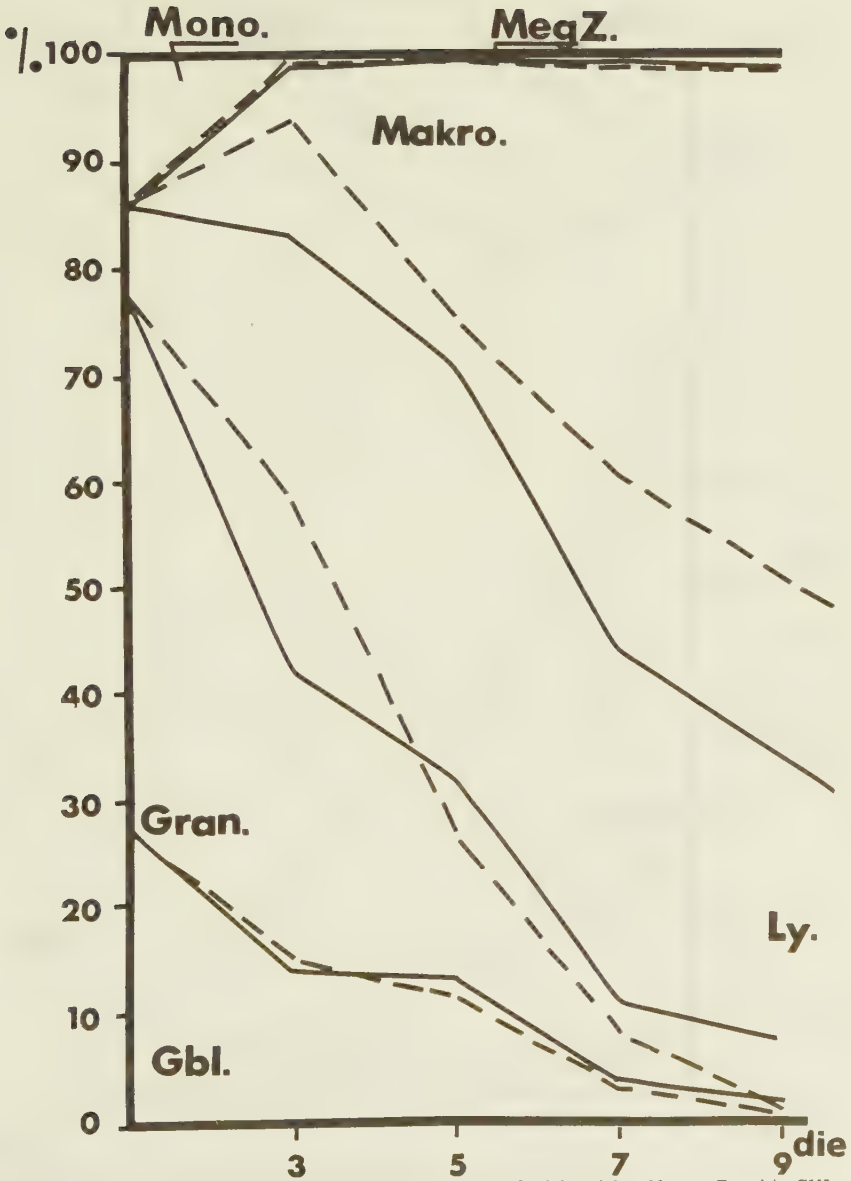


Abb. 3a: Verhalten der Blutzellen der Patientin Wa., I mit CML in der Suspensionskultur. Additive Darstellung: Kontrolle (——); Adrenalin: 10 µg/ml (---)

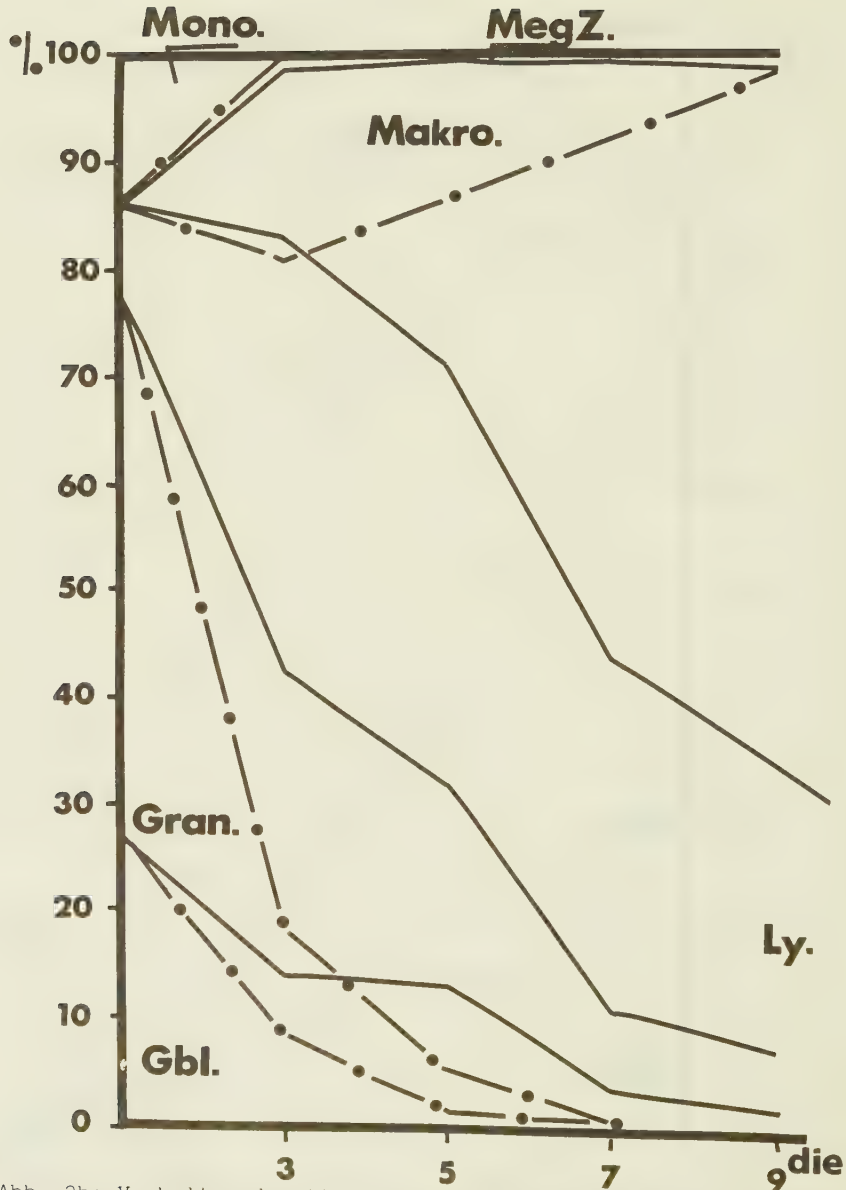
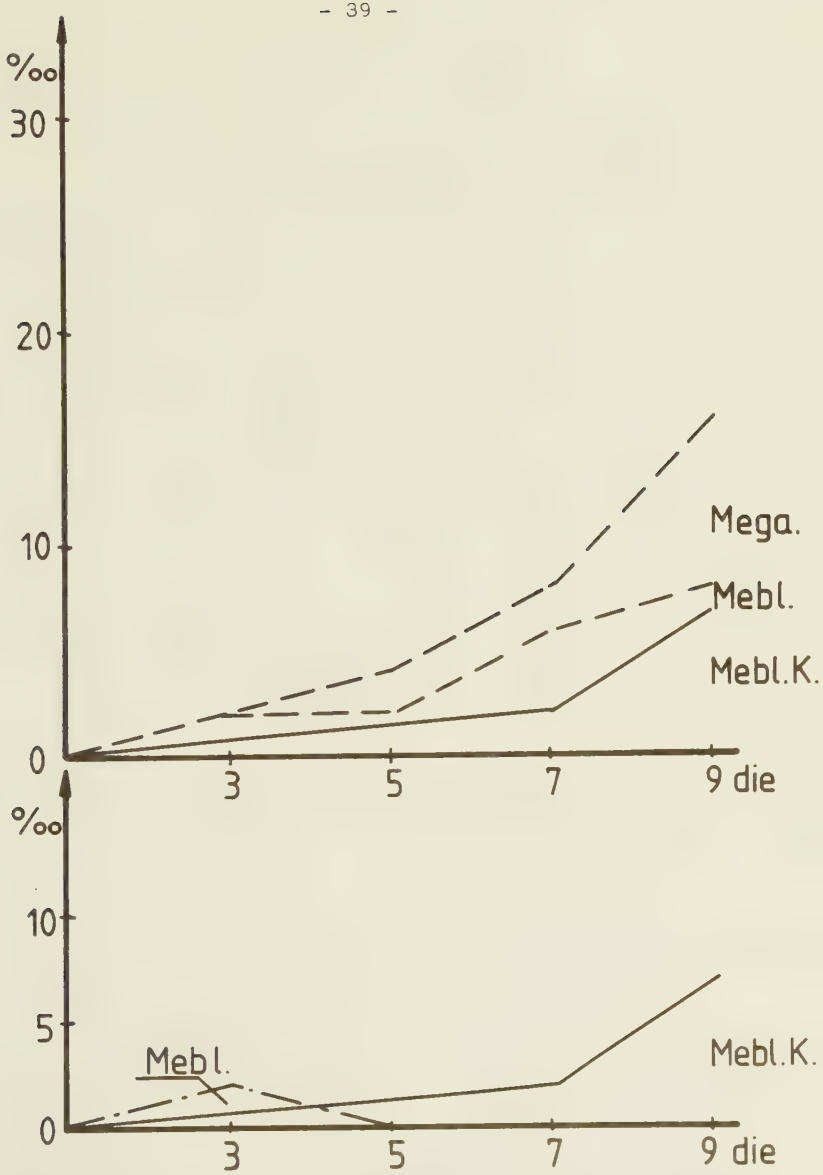


Abb. 3b: Verhalten der Blutzellen der Patientin Wa., I mit CML in der Suspensionskultur. Additive Darstellung: Kontrolle (——); Adrenalin: 100 µg/ml (-.-.)



Reifungskurven der Megakaryopoese der Pat. Wa., I. mit CML. Additive Darstellung in %o: Kontrolle (——); Abb. 4 oben: 10 µg/mlAdrenalin (---); Abb. 5 unten: 100 µg/ml Adrenalin (-.-.).
Mebl.K.: Megakaryoblasten in der Kontrollkultur

Tabelle 8
Versuch VIII: Patient Wa., I. CML

Kulturnummern: 34603 - 34615

Kulturdauer (Tage)	Kontrolle 0	3	5	7	9	10µg/ml Adrenalin 3	5	7	9	100µg/ml Adrenalin 3	5	7	9
Mebl.(%)	-	-	-	0,2	0,7	0,2	0,2	0,6	0,8	0,2	-	-	-
Mega.(%)	-	-	-	-	-	-	0,2	0,2	0,8	-	-	-	-
Mbl	9	3	1	-	-	4	1	-	-	2	-	-	-
Promy	30	5	6	1	-	10	5	-	-	8	1	-	-
Myel	118	28	13	4	1	22	11	-	-	41	4	-	-
Meta	80	20	20	6	1	27	14	3	-	5	-	-	-
Stab	87	5	9	2	1	29	9	3	-	15	-	-	-
Segm	385	150	86	24	5	286	82	18	3	121	25	-	-
Ly	78	209	166	116	23	233	232	158	117	453	471	374	150
Mono	113	10	4	-	-	2	-	-	-	22	-	-	-
Makro	-	70	120	196	68	36	116	115	126	81	74	26	-
MI %o	-	17,8	22,2	-	-	20,4	29,6	-	-	58	-	-	-
Zellen/µl	900	500	425	350	100	650	475	300	250	750	575	400	150

Zusammenstellung der Absolutwerte der Leukozyten pro µl, der Mitoseindices in %o und das Verhalten der prozentualen Einzelwerte der megakaryopoetischen Zellen an den einzelnen Stichtagen für den Versuch VIII. Am 5. Kulturtag wurden die Absolutwerte durch Interpolation ermittelt.

4.9.1. Versuch IX: Bu.G., weibl., 66 Jahre

Klinische Diagnose: Chronisch myeloische Leukämie (CML)
und Begleithämolyse

Blutbild: 21. 6. 1982

Hb:	8,4 g/dl	Mbl:	3 %	Bas:	5 %
Hk:	30 Vol. %	Promy:	10 %	Eos:	--
Ery:	2,9 Mill/µl	Myel:	12 %	Mono:	2 %
Leuko:	81000/µl	Meta:	4 %	Ly:	2 %
Thrombo:	441000/µl	Stab:	14 %		
		Segm:	48 %		

Anisocytose +,Poikilozytose +

Medikamentöse Therapie
z.Zp. der Blutentnahme: keine

Sternalpunktat vom 25. 6. 1982
Zellreich, fettarm, vermehrte linksverschobene Granulopoese, Erythropoese normal, nicht verschoben, normoblastisch, reichlich Megakaryozyten, auffallend megaloblastoid veränderte Erythropoese.

Ergebnisse:

4.9.2. Verhalten der Blutzellen in den Suspensionskulturen:
Abb. 6a + b
Kontrolle: Abb. 6a + b
Granuloblasten: nach Zunahme bis zum 3. Tag verringerte sich der Granuloblastenanteil bis zum Ende der Kultur wieder etwas.
Granulozyten: kontinuierlicher Rückgang des Granulozytenanteils bis zum 9. Tag.
Lymphozyten: der Anteil der Lymphozyten lag in allen Kulturen bei etwa 7 %.

Makrophagen: der Anteil der Makrophagen nahm in den Kulturen bis zum 9. Tag stetig zu.

10 µg/ml Adrenalin: Abb. 6a
Granuloblasten: der Granuloblastenanteil veränderte sich bis zum 7. Tag nur wenig, fiel dann jedoch rasch auf 0.
Granulozyten: deutlicher Rückgang des Granulozytenanteils im Laufe der Kultur.
Lymphozyten: mäßiger Anstieg des Lymphozytenanteils bis zum 7. Tag, dann ging er wieder etwas zurück.
Makrophagen: sie vergrößerten ihren Anteil in den Kulturen deutlich, wobei er besonders nach dem 7. Tag steil anstieg.

100 µg/ml Adrenalin: Abb. 6b
Granuloblasten und Granulozyten: bis zum 7. Tag ging ihr Anteil in den Kulturen auf 0 zurück, dabei stieg der Granuloblastenanteil bis zum 3. Tag noch leicht an.
Lymphozyten: der Lymphozytenanteil nahm bis zum 5. Tag in den Kulturen zu, ging dann aber bis Kulturende wieder zurück.
Makrophagen: sie vergrößerten ihren Anteil im Laufe der Kultur erheblich. Am 9. Tag waren fast nur noch Makrophagen in der Kultur nachweisbar.

4.9.3. Reifungskurven der Megakaryopoese: Abb. 7; 8

Kontrolle: Anstieg der megakaryopoetischen Zellen mit Differenzierung in Megakaryozyten. Maximum am 5. Kulturtag.
10 µg/ml Adrenalin Abb. 7: nach Zunahme am 3. Tag fiel der Anteil am 5. Tag ab. Hier blieb er unter dem in den Kontrollkulturen. Am 7. Tag vergrößerte er sich wieder. Am 9. Tag waren nur Megakaryozyten, keine Megakaryoblasten mehr in der Kultur zu differenzieren.
100 µg/ml Adrenalin Abb. 8: schwache Proliferation von Megakaryoblasten am 3. Tag.

4.9.4. Tabelle 9

Absolutwerte für die Leukozyten mit Mitoseindices in %o, Makrophagen und die prozentualen Einzelwerte der megakaryopoetischen Zellen an den einzelnen Stichtagen.

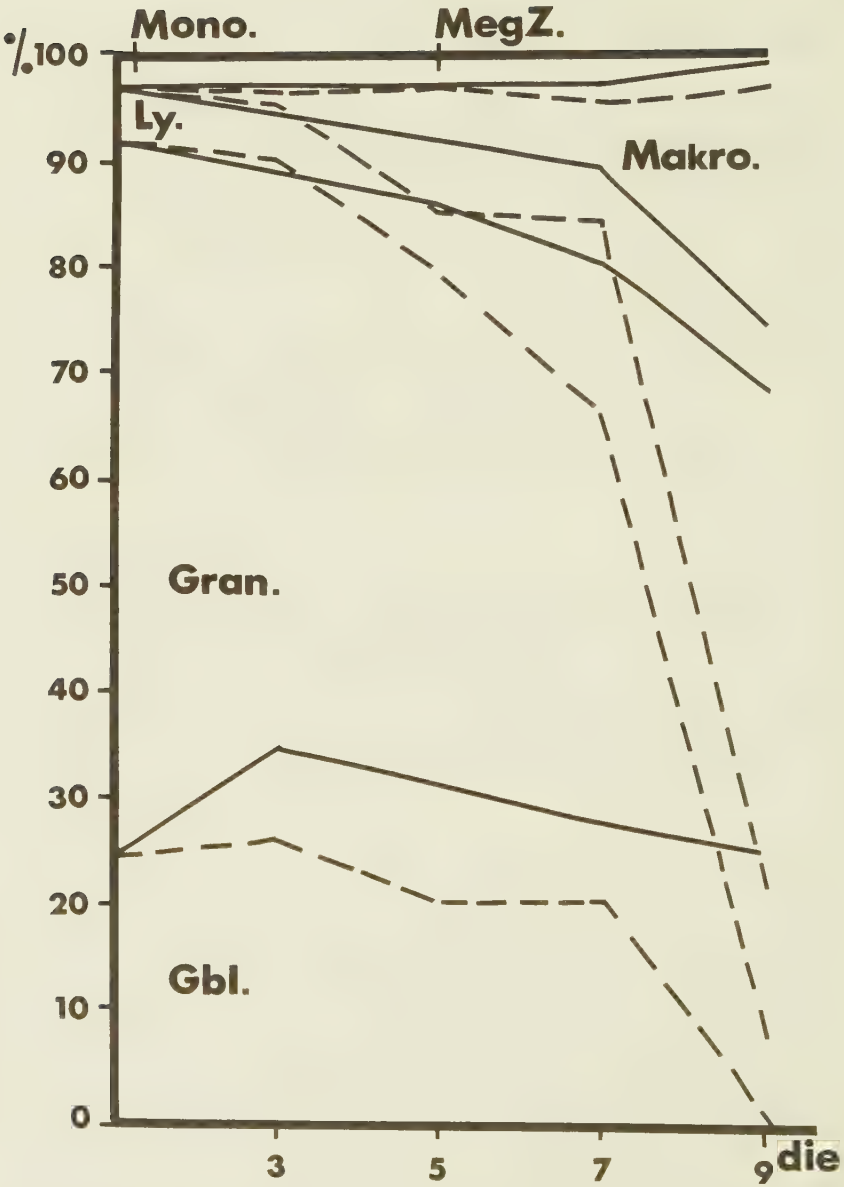


Abb. 6a: Verhalten der Blutzellen der Patientin Bu., G. mit CML in der Suspensionskultur. Additive Darstellung: Kontrolle (——); Adrenalin: 10 µg/ml (---)

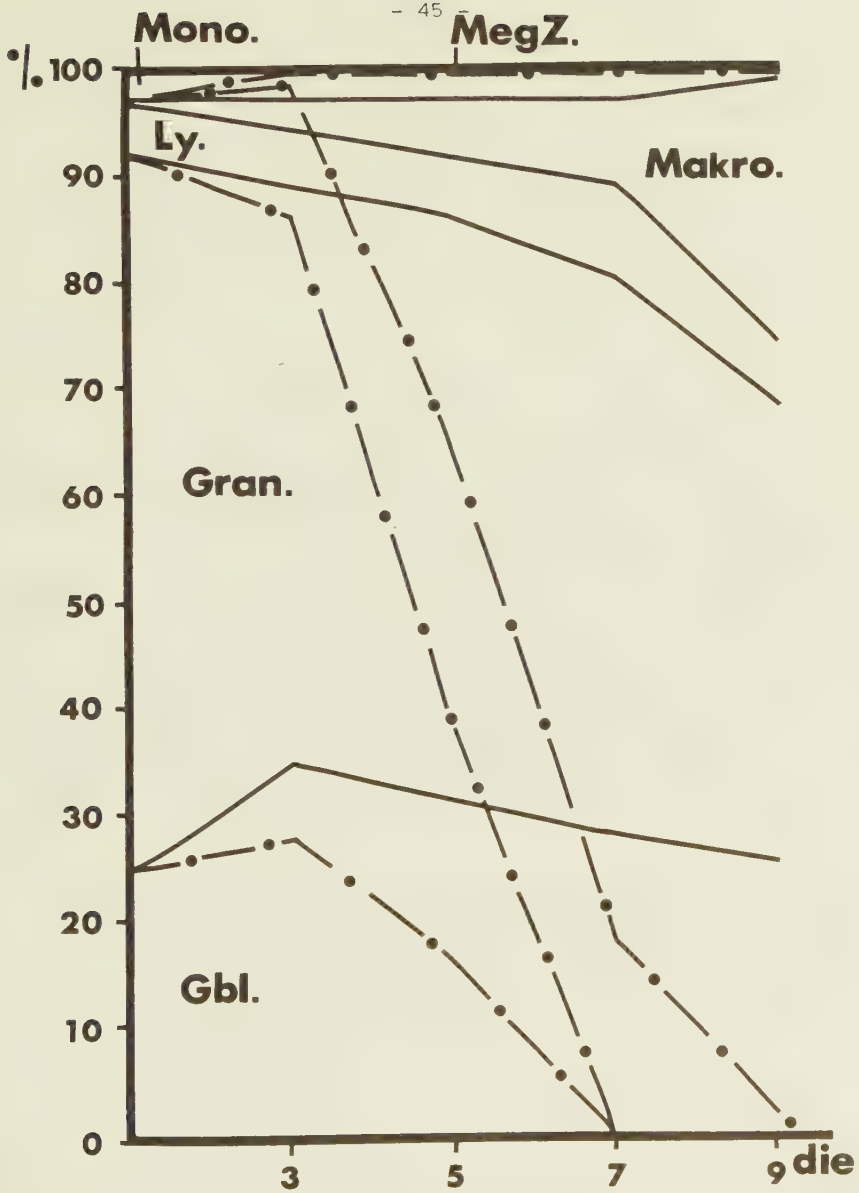


Abb. 6b: Verhalten der Blutzellen der Patientin Bu., G. mit CML in der Suspensionskultur. Additive Darstellung: Kontrolle (——); Adrenalin: 100 µg/ml (-.-.)

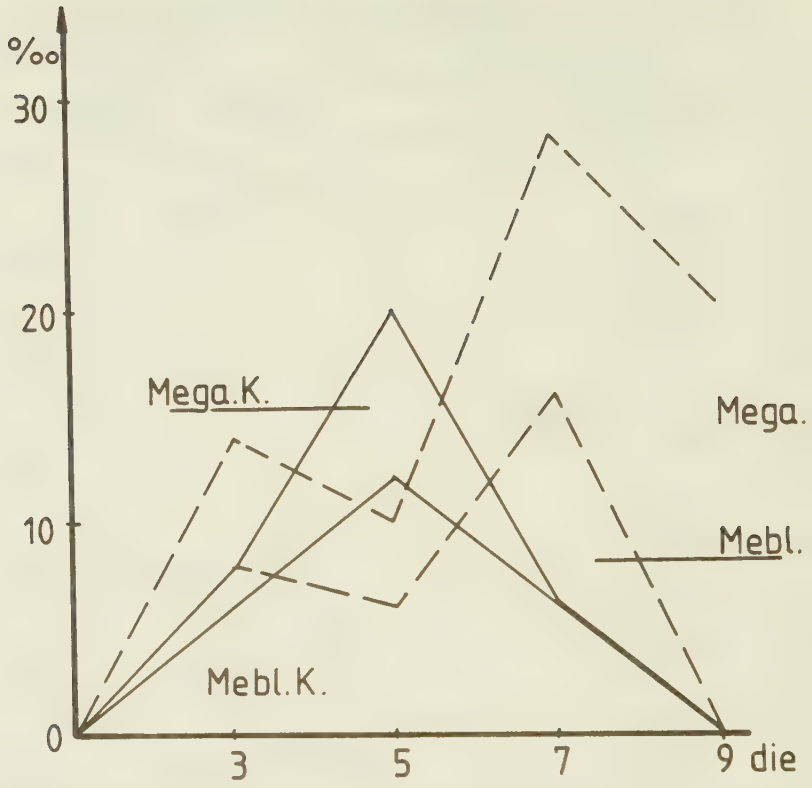


Abb. 7: Reifungskurve der Megakaryopoese der Pat. Bu., G. mit CML. Additive Darstellung in %o: Kontrolle (——); 10 µg/ml Adrenalin (---).
Mebl.K.: Megakaryoblasten in der Kontrollkultur
Mega.K.: Megakaryozyten in der Kontrollkultur

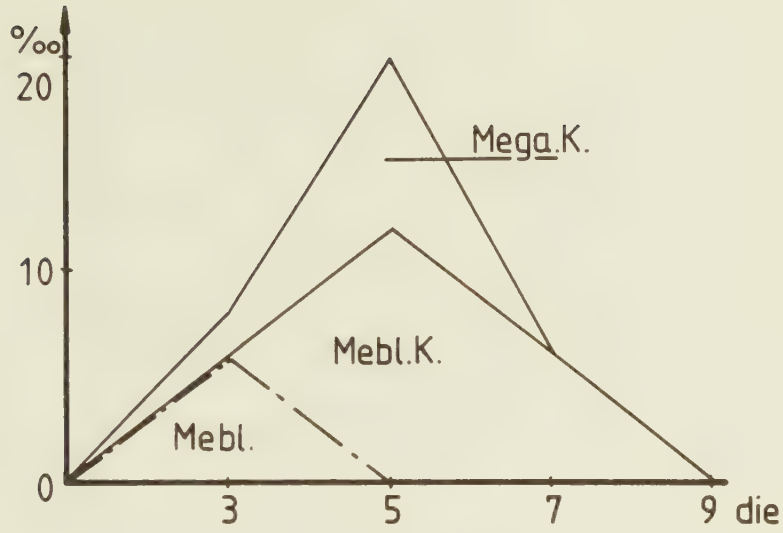


Abb. 8: Reifungskurve der Megakaryopoese der Pat. Bu., G. mit CML. Additive Darstellung in %o: Kontrolle (——); 100 µg/ml Adrenalin (-.-.).
Mebl.K.: Megakaryoblasten in der Kontrollkultur
Mega.K.: Megakaryozyten in der Kontrollkultur

Tabelle 9
Versuch IX: Patient Bu., G. CML

Kulturnummern: 35215 - 35230

	Kontrolle					10µg/ml Adrenalin				100µg/ml Adrenalin			
Kulturdauer (Tage)	0	3	5	7	9	3	5	7	9	3	5	7	9
Mebl.(%)	-	0,6	1,2	0,6	-	0,8	0,6	1,6	-	0,6	-	-	-
Mega.(%)	-	0,2	0,8	-	-	0,6	0,4	1,2	2	-	-	-	-
Mbl	27	7	2	-	-	10	6	-	-	10	-	-	-
Promy	86	68	14	13	8	48	17	13	-	38	2	-	-
Myel	221	278	192	102	74	159	64	87	-	135	30	-	-
Meta	334	299	170	112	72	236	125	74	-	163	34	-	-
Stab	567	253	122	50	48	129	60	74	-	220	12	-	-
Segm	1264	762	534	372	208	946	561	287	8	511	72	-	-
Ly	135	107	65	70	38	94	74	144	14	153	104	54	2
Mono	66	30	36	17	6	37	34	21	2	12	-	-	-
Makro	-	31	41	59	146	17	99	77	74	-	146	246	148
MI %o	-	5,9	6,3	-	-	7,5	9,9	18,5	-	14,5	-	-	-
Zellen/µl	2700	1850	1200	800	600	1700	1050	800	100	1250	400	300	150

Zusammenstellung der Absolutwerte der Leukozyten pro µl, der Mitoseindices und das Verhalten der prozentualen Einzelwerte der megakaryopoetischen Zellen an den einzelnen Stichtagen für den Versuch IX.

4.10.1. Versuch: X: Me. E., weibl., 52 Jahre

Klinische Diagnose: Chronisch myeloische Leukämie (CML)
Verdacht auf Vorhofseptumdefekt

Blutbild: 11. 3. 1982

Hb:	11,5 g/dl	Mbl:	--	Bas:	2 %
Hk:	35,4 Vol. %	Promy:	--	Eos:	6 %
Ery:	3,36 Mill/µl	Myel:	18 %	Ly:	3 %
Leuko:	171000/µl	Meta:	6 %	Mono:	--
Thrombo:	170000/µl	Stab:	24 %		
		Segm:	41 %		

Medikamentöse Therapie
z.Zp. der Blutentnahme: Digoxin 2 x 4 Tabl;
Allopurinol 100 mg 3 x 1 Tabl
Levothyroxin 2 Tabl

Beckenkammpunktat vom 23. 9. 1980
Zellreich, fettarm, vermehrte,linksverschobene Granulopoese mit toxischer Granulation, Erythropoese vermindert mit Megaloblasten, massenhaft Mikrozyten.

Ergebnisse:

4.10.2. Verhalten der Blutzellen in den Suspensionskulturen:
Abb. 9a + b

Kontrolle: Abb.9a + b
Granuloblasten: der Anteil der Granuloblasten veränderte sich im Laufe der Kultur nur wenig.
Granulozyten: nach leichtem Anstieg bis zum 3. Tag fiel der Granulozytenanteil in den Kulturen ab.
Lymphozyten: der Anteil der Lymphozyten veränderte sich bis zum Kulturende kaum.

Makrophagen: sie vergrößerten ihren Anteil in den Kulturen bis zum 9. Tag.

10 µg/ml Adrenalin: Abb. 9a
Granuloblasten: nach Anstieg bis zum 5. Tag verringerte sich der Granuloblastenanteil bis zum 7. Tag deutlich, dann nahm er gegen Ende der Kultur nochmals geringfügig zu.
Granulozyten: Rückgang des Granulozytenanteils bis zum 9. Tag auf etwa die Hälfte.
Lymphozyten und Makrophagen: ihr Anteil in den Kulturen vergrößerte sich bis zum 9. Tag, besonders der Lymphozytenanteil war nach dem 5. Tag deutlich höher als in den Kontrollkulturen.

100 µg/ml Adrenalin: Abb. 9b
Granuloblasten: nach starkem Anstieg bis zum 3. Tag fiel der Granuloblastenanteil bis zum 9. Tag auf 0.
Granulozyten: der Anteil der Granulozyten in den Kulturen ging bis zum 9. Tag auf 0 zurück.
Lymphozyten: langsame Zunahme des Lymphozytenanteils in den Kulturen, mit dem Maximum am 7. Tag.
Makrophagen: sie vergrößerten ihren Anteil im Laufe der Kultur erheblich.

4.10.3. Reifungskurven der Megakaryopoese: Abb. 10; 11

Kontrolle: im Laufe der Kultur geringfügiger Anstieg des Megakaryoblastenanteils
10 µg/ml Adrenalin Abb. 10; steiler Anstieg des Megakaryoblastenanteils am 7. und besonders am 9. Tag. Nachweis von Megakaryozyten am 7. Kulturtag.
100 µg/ml Adrenalin Abb. 11: schwache Proliferation von Megakaryoblasten am 3. und 5. Tag.

4.10.4. Tabelle 10

Absolutwerte für die Leukozyten mit Mitoseindices in %o, Makrophagen und die prozentualen Einzelwerte der megakaryopoetischen Zellen an den einzelnen Stichtagen.

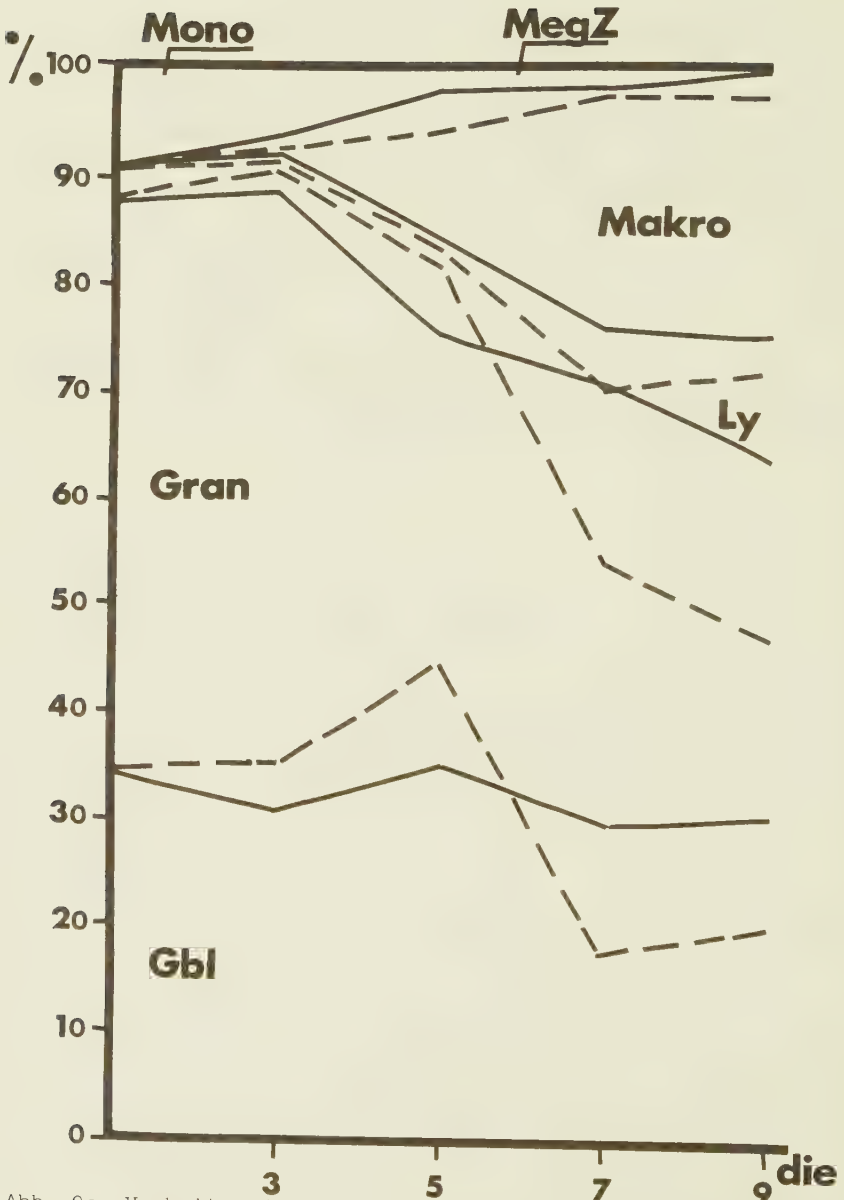


Abb. 9a: Verhalten der Blutzellen der Patientin Me., E. mit CML in der Suspensionskultur. Additive Darstellung: Kontrolle (——); Adrenalin: 10 µg/ml (---)

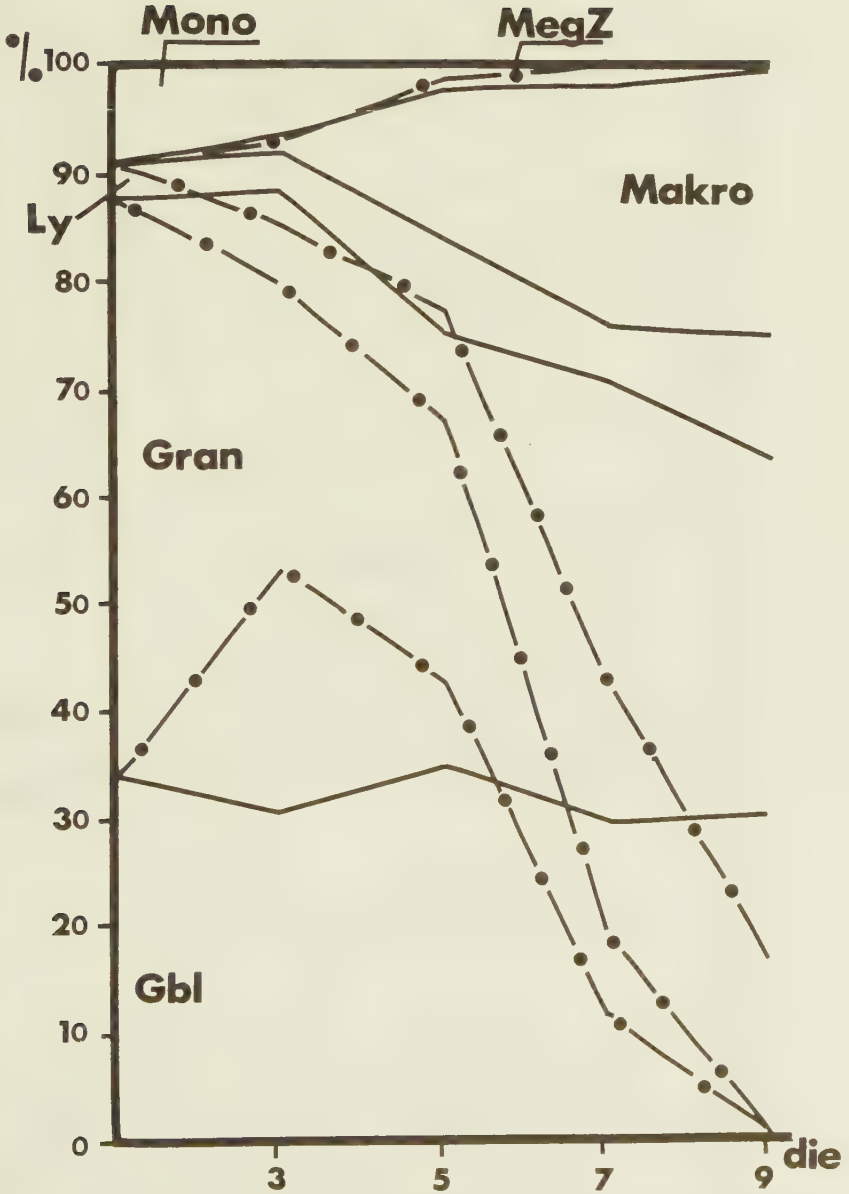
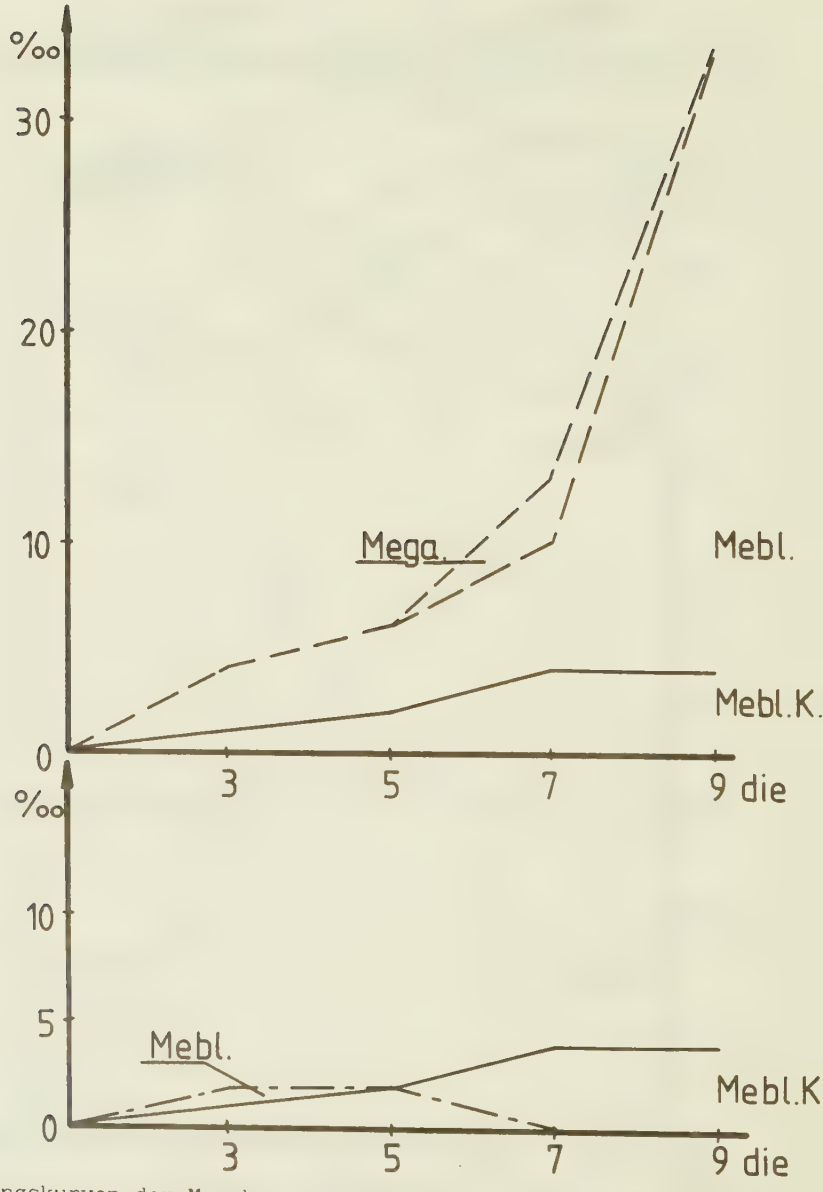


Abb. 9b: Verhalten der Blutzellen der Patientin Me., E. mit CML in der Suspensionskultur. Additive Darstellung: Kontrolle (——); Adrenalin: 100 µg/ml (-.-.)



Reifungskurven der Megakaryopoese der Pat. Me., E. mit CML.
Additive Darstellung in %o:
Abb. 10 (oben) : Kontrolle (——); 10 µg/ml Adrenalin (---).
Abb. 11 (unten): Kontrolle (——); 100 µg/ml (-.-.)
Mebl.K.: Megakaryoblasten in der Kontrollkultur

Tabelle 10
Versuch X: Patient Me., E. CML

Kulturnummern: 34538 - 34550

	Kontrolle					10µg/mlAdrenalin				100µg/mlAdrenalin			
Kulturdauer (Tage)	0	3	5	7	9	3	5	7	9	3	5	7	9
Mebl.(%)	-	-	0,2	0,4	0,4	0,4	0,6	1	3,3	0,2	0,2	-	-
Mega.(%)	-	-	-	-	-	-	-	0,3	-	-	-	-	-
Mbl	92	69	32	29	0,4%	76	90	31	0,3%	60	37	-	-
Promy	151	138	154	67	3,1%	189	256	62	2%	180	151	-	-
Myel	680	361	512	346	12,4%	533	753	235	6,6%	960	644	36	-
Meta	972	740	410	250	14%	731	391	470	11%	1450	1150	96	-
Stab	1858	1200	480	250	3,1%	1643	307	360	4%	400	359	24	-
Segm	1037	1318	813	746	30,3%	740	803	1348	20,6%	940	727	60	-
Ly	124	138	288	120	10,5%	60	58	752	23%	270	428	288	16%
Mono	486	284	95	50	2,2%	232	134	126	3,5%	280	207	12	-
Makro	-	52	409	533	23,6%	79	389	1253	25,7%	450	888	684	84%
MI %o	-	13	5,8	6,9	12,7	5,6	4,5	-	-	3,8	5,8	-	-
Zellen/µl	5400	4300	3200	2400	100%	4300	3200	4700	100%	5000	4600	1200	100%

Zusammenstellung der Absolutwerte der Leukozyten pro µl, der Mitoseindices in %o und das Verhalten der prozentualen Einzelwerte der megakaryopoetischen Zellen an den einzelnen Stichtagen für den Versuch X. Am 3. Kulturtag wurden die Absolutwerte durch Interpolation ermittelt. Am 9. Kulturtag konnten nur Prozentwerte angegeben werden.

4.11.1. Versuch XI: Wa.H., männl., 52 Jahre

Klinische Diagnose: Chronisch myeloische Leukämie (CML)
PcP, Hypertonus, Hyperuricämie

Blutbild: 15. 3. 1982

Hb:	14,3 g/dl	Mbl:	--	Bas:	--
Hk:	42,2 Vol. %	Promy:	--	Eos:	2 %
Ery:	4,92 Mill/µl	Myel:	--	Ly:	13 %
Leuko:	4900/µl	Meta:	--	Mono:	6 %
Thrombo:	138000/µl	Stab:	--		
		Segm:	79 %		

Medikamentöse Therapie
z.Zp. der Blutentnahme: keine

Sternalpunktion vom 3. 11. 1981
Granulopoese vermehrt, nicht verschoben, Erythropoese stark vermindert, Megakaryoblasten vorhanden, Megakaryozyten in allen Reifungsstufen und Mikrokaryozyten.

Ergebnisse:

4.11.2. Verhalten der Blutzellen in den Suspensionskulturen:
Abb. 12a + b

Kontrolle: Abb. 12a + b
Granuloblasten und Granulozyten: bis zum 9. Tag ging ihr Anteil in den Kulturen deutlich zurück.
Lymphozyten: nach anfänglicher Zunahme ging der Anteil der Lymphozyten nach dem 5. Tag wieder zurück.
Makrophagen: starker Anstieg des Makrophagenanteils bis zum 9. Tag.

10 µg/ml Adrenalin: Abb. 12a
Granuloblasten und Granulozyten: schneller als in den Kontrollkulturen fiel der Anteil der Granuloblasten und Granulozyten in den Kulturen auf 0.
Lymphozyten: nach deutlichem Anstieg bis zum 3. Tag nahm der Lymphozytenanteil bis zum 9. Tag kontinuierlich ab.
Makrophagen: der Anstieg des Makrophagenanteils war bis zum 9. Tag ähnlich stark wie in den Kontrollkulturen.

100 µg/ml Adrenalin: Abb. 12b
Granuloblasten und Granulozyten: steiler Abfall des Granuloblasten- und Granulozytenanteils bis auf 0 am 5. Tag.
Lymphozyten: anders als in den Kontrollkulturen stieg der Lymphozytenanteil im Laufe der Kultur bis zum 7. Tag stark an.
Makrophagen: der Makrophagenanteil blieb deutlich kleiner als in den Kontrollkulturen.
Am 9. Tag war die Kultur degeneriert.

4.11.3. Reifungskurven der Megakaryopoese: Abb. 13; 14

Kontrolle: Keine Proliferation von megakaryopoetischen Zellen in den Kulturen.
10 µg/ml Adrenalin Abb. 13: schwache Proliferation von Megakaryoblasten am 5. und 7. Tag.
100 µg/ml Adrenalin Abb. 14: schwache Proliferation von Megakaryoblasten am 3. Kulturtag.

4.11.4. Tabelle 11

Absolutwerte für die Leukozyten mit Mitoseindices in %o, Makrophagen und die prozentualen Einzelwerte der megakaryopoetischen Zellen an den einzelnen Stichtagen.

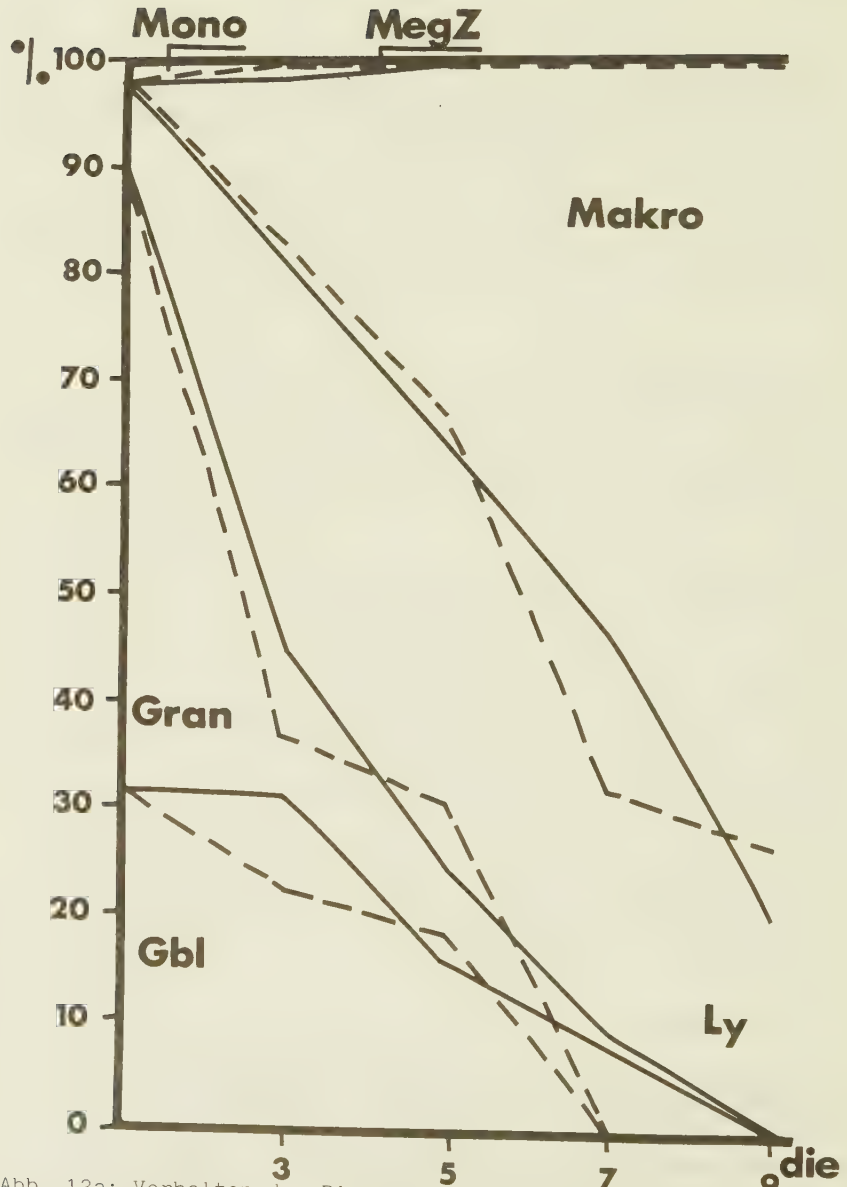


Abb. 12a: Verhalten der Blutzellen des Patienten Wa., H. mit CML in der Suspensionskultur. Additive Darstellung: Kontrolle (——); Adrenalin: 10 µg/ml (---)

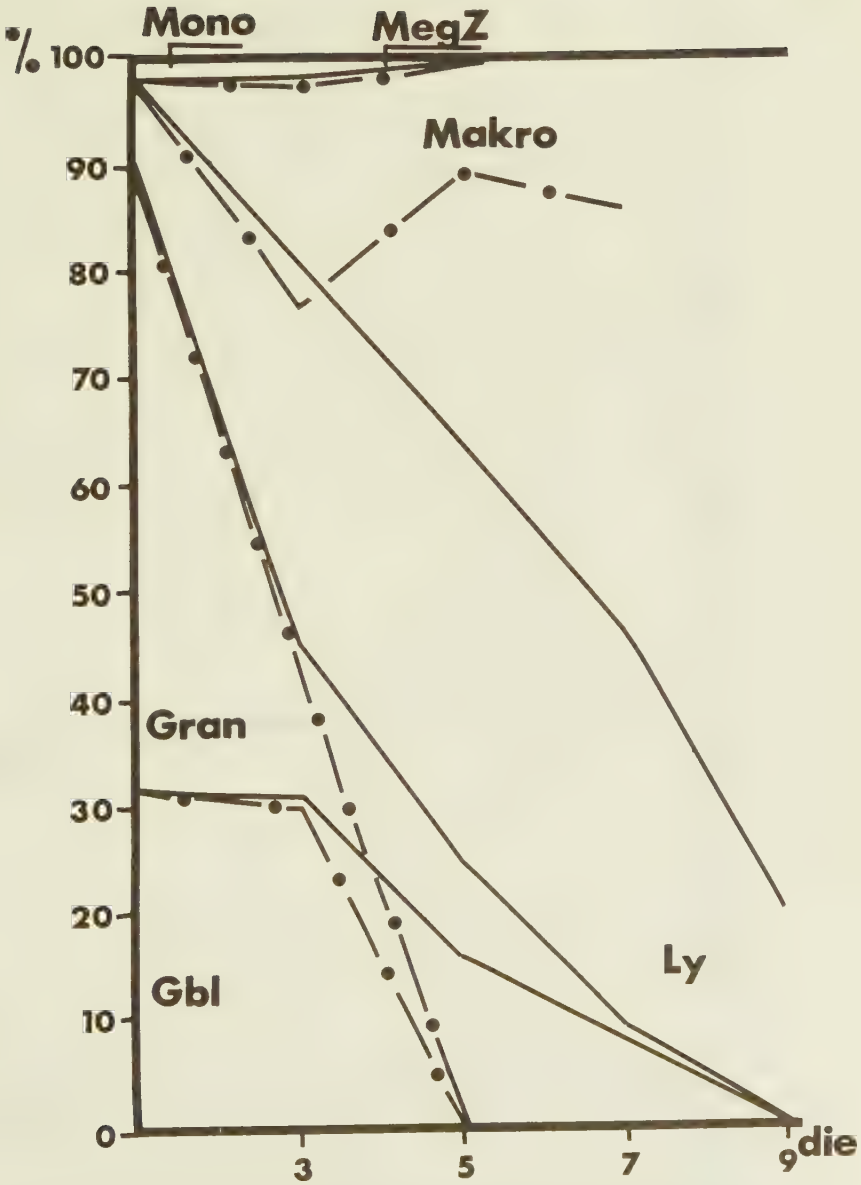
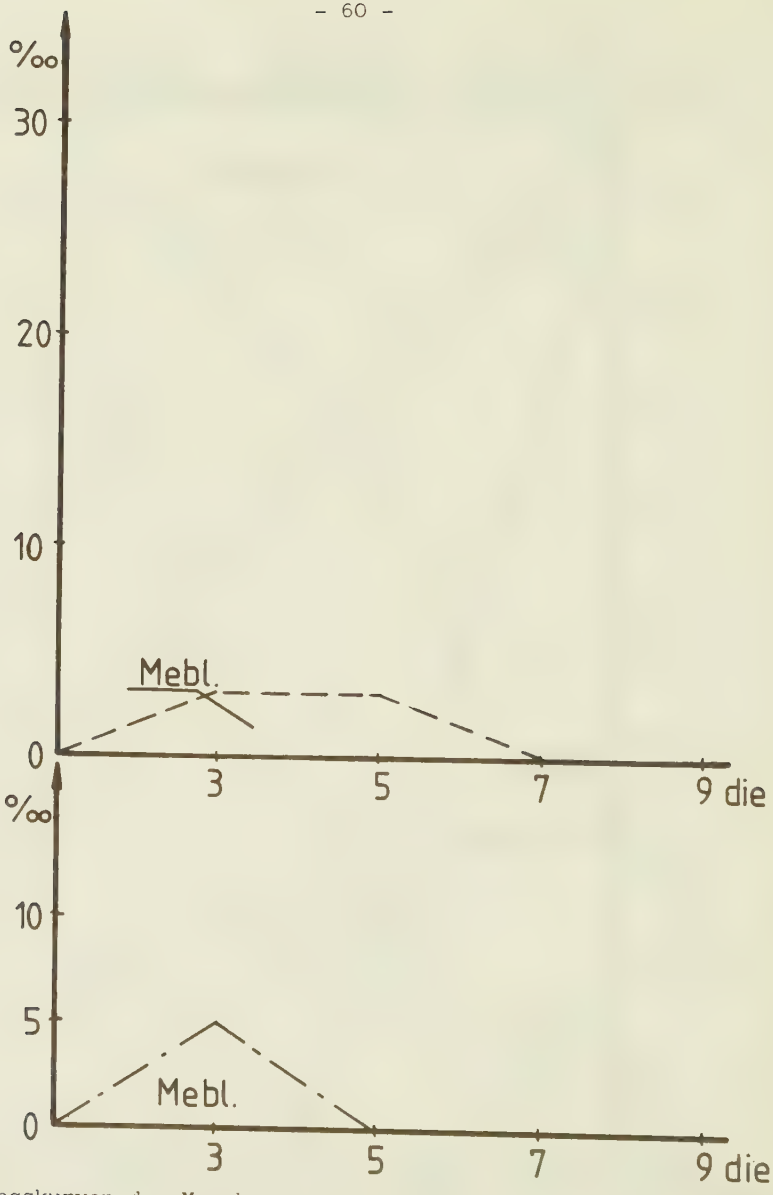


Abb. 12b: Verhalten der Blutzellen des Patienten Wa., H. mit CML in der Suspensionskultur. Additive Darstellung: Kontrolle (——); Adrenalin: 100 µg/ml (-.-.)



Reifungskurven der Megakaryopoese des Pat. Wa., H. mit CML.
Additive Darstellung in %o:
Abb. 13 oben : 10 µg/ml Adrenalin (---)
Abb. 14 unten:100 µg/ml Adrenalin (-.-.)

Tabelle 11
Versuch XI: Patient Wa., H. CML

Kulturnummern: 34590 - 34602

Kulturdauer (Tage)	Kontrolle 0	3	5	7	9	10µg/ml Adrenalin 3	5	7	9	100µg/ml Adrenalin 3	5	7	9
Mebl.(%)	-	-	-	-	-	0,3	0,3	-	-	0,5	-	-	
Mega.(%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Mbl	21	7	1	1	-	2	3	-	-	7	-	-	
Promy	31	17	5	4	-	9	5	-	-	18	-	-	
Myel	113	71	35	12	-	47	17	-	-	58	-	-	
Meta	55	27	14	7	1	9	11	-	-	38	-	-	
Stab	95	10	4	1	-	9	8	-	-	10	-	-	
Segm	320	48	28	2	-	35	17	-	-	37	-	-	
Ly	56	142	135	113	29	130	73	32	14	135	240	129	
Mono	9	7	2	-	-	1	-	-	-	8	-	-	
Makro	-	71	126	160	120	57	65	68	36	89	35	21	
MI %o	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Zellen/µl	700	400	350	300	150	300	200	100	50	400	275	150	

Kultur degeneriert

Zusammenstellung der Absolutwerte der Leukozyten pro µl, der Mitoseindices in %o und das Verhalten der prozentualen Einzelwerte der megakaryopoetischen Zellen an den einzelnen Stichtagen für den Versuch XI. Am 5. Kulturtag wurden die Absolutwerte durch Interpolation ermittelt.

4.12.1. Versuch XII: Ma. M., männl., 24 Jahre

Klinische Diagnose: Chronisch myeloische Leukämie (CML)
Hyperuricämie

Blutbild: 15. 3. 1982

Hb:	15,3 g/dl	Mbl:	--	Bas:	3 %
Hk:	46,5 Vol. %	Promy:	1 %	Eos:	1 %
Ery:	5,23 Mill/µl	Myel:	3 %	Ly:	26 %
Leuko:	8300/µl	Meta:	--	Mono:	18 %
Thrombo:	122000/µl	Stab:	2 %		
		Segm:	46 %		

Medikamentöse Therapie
z.Zp. der Blutentnahme: keine

Sternalpunktion vom 22. 9. 1981
Granulopoese nicht verschoben, vermehrt
Erythropoese wenig vermindert, linksverschoben normoblastisch, Megaloblastoide reichlich, Megakaryozyten in allen Reifungsstufen und Mikrokaryozyten.

Ergebnisse:

4.12.2. Verhalten der Blutzellen in den Suspensionskulturen:
Abb. 15a + b

Kontrolle: Abb. 15a + b
Granuloblasten und Granulozyten: im Laufe der Kultur ging ihr Anteil deutlich zurück.
Lymphozyten und Makrophagen: sie vergrößerten ihren Anteil in den Kulturen beträchtlich.

10µg/ml Adrenalin: Abb. 15a
Granuloblasten und Granulozyten: ähnlich wie in den Kontrollkulturen ging ihr Anteil bis zum 9. Tag zurück, wobei am 5. und 7. Tag besonders der Anteil der Granuloblasten schneller als in der Kontrolle abfiel. Lymphozyten und Makrophagen: sie vergrößerten ihren Anteil wie in den Kontrollkulturen bis zum 9. Tag erheblich.

100µg/ml Adrenalin: Abb. 15 b
Granuloblasten und Granulozyten: bis zum 7. Tag ging ihr Anteil in den Kulturen auf 0 zurück.
Lymphozyten: nach kräftigem Anstieg bis zum 5. Tag ging der Lymphozytenanteil in den Kulturen dann wieder deutlich zurück.
Makrophagen: der Anteil der Makrophagen nahm bis zum 9. Tag erheblich zu.

4.12.3. Reifungskurve der Megakaryopoese: Abb. 16

Kontrolle:
schwache Proliferation von Megakaryoblasten. Differenzierung in Megakaryozyten am 9. Tag.
10 µg/ml Adrenalin: deutlich stärkere Proliferation und Differenzierung von megakaryopoetischen Zellen als in den Kontrollkulturen.
100 µg/ml Adrenalin: keine Proliferation und Differenzierung von megakaryopoetischen Zellen in den Kulturen.

4.12.4. Tabelle 12

Absolutwerte für die Leukozyten mit Mitoseindices in %o, Makrophagen und die prozentualen Einzelwerte der megakaryopoetischen Zellen an den einzelnen Stichtagen.

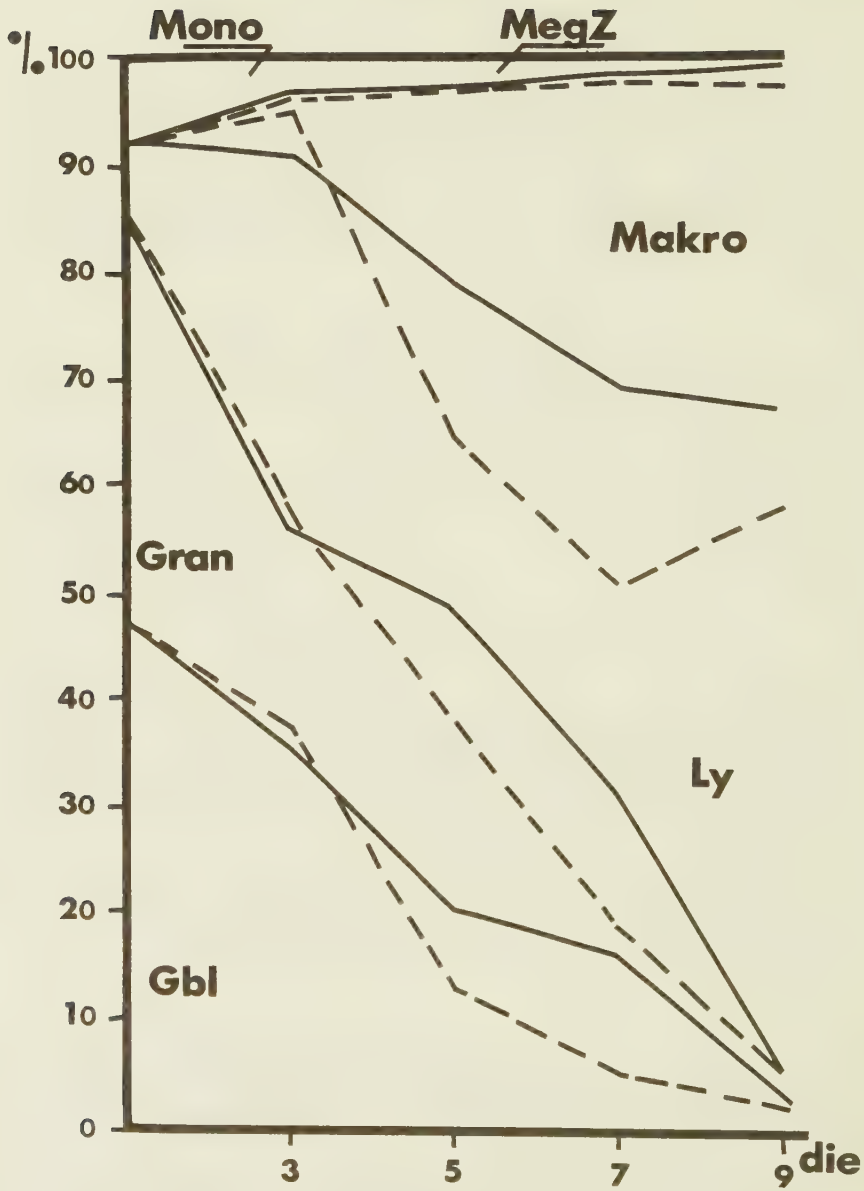


Abb. 15a: Verhalten der Blutzellen des Patienten Ma., M. mit CML in der Suspensionskultur. Additive Darstellung: Kontrolle (——); Adrenalin: 10 µg/ml (---)

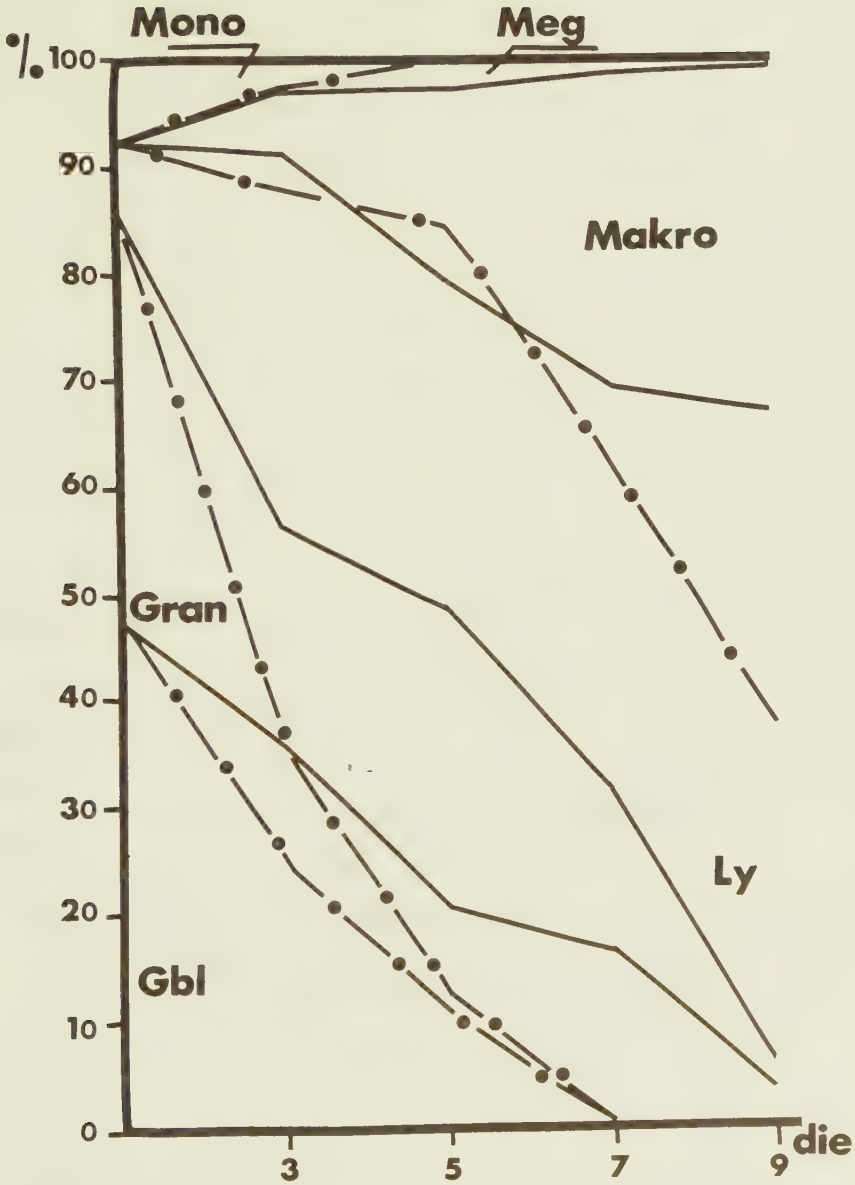


Abb. 15b: Verhalten der Blutzellen des Patienten Ma., M. mit CML in der Suspensionskultur. Additive Darstellung: Kontrolle (——); Adrenalin: 100 µg/ml (-.-.)

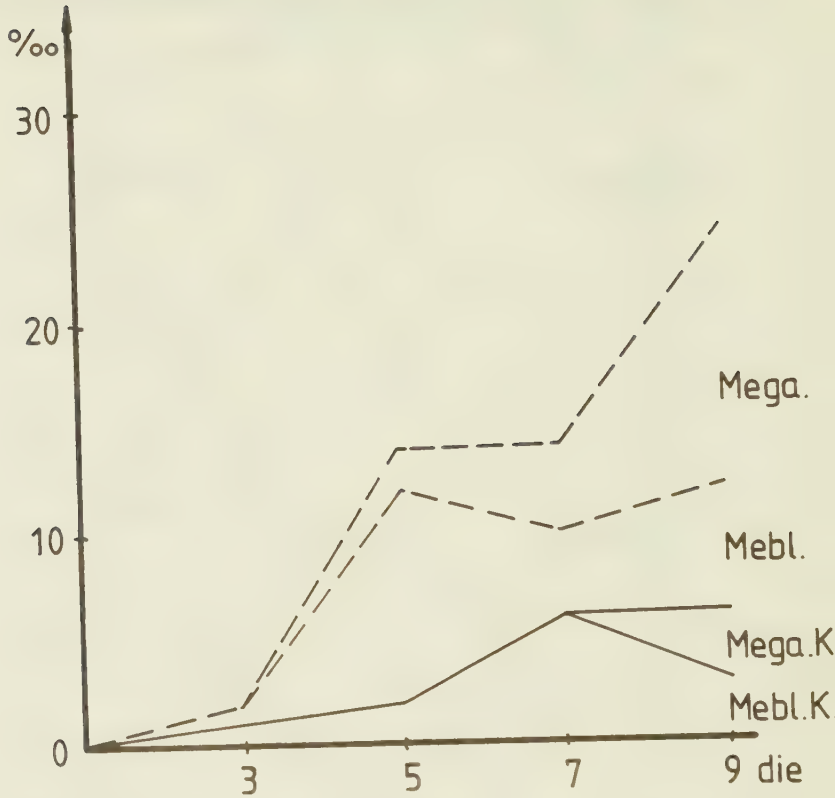


Abb. 16: Reifungskurve der Megakaryopoese des Pat. Ma., M. mit CML. Additive Darstellung in %o: Kontrolle (——); 10 µg/ml Adrenalin (---).
Mebl.K.: Megakaryoblasten in der Kontrollkultur
Mega.K.: Megakaryozyten in der Kontrollkultur

Tabelle 12
Versuch XII: Patient Ma., M. CML

Kulturnummern: 34564 - 34572

Kulturdauer (Tage)	Kontrolle 0	3	5	7	9	10µg/ml Adrenalin 3	5	7	9	100µg/ml Adrenalin 3	5	7	9
Mebl.(%)	-	-	0,2	0,6	0,3	0,2	1,2	1,0	1,2	-	-	-	-
Mega.(%)	-	-	-	-	0,3	-	0,2	0,4	1,2	-	-	-	-
Mbl	60	20	5	3	-	21	15	4	-	17	6	-	-
Promy	135	48	30	14	3	189	24	9	3	69	25	-	-
Myel	307	130	41	38	6	273	72	25	5	204	50	-	-
Meta	261	148	89	45	4	254	84	9	-	120	38	-	-
Stab	188	36	66	19	1	42	48	15	5	18	13	-	-
Segm	442	169	167	83	7	374	327	110	18	150	25	-	-
Ly	122	352	251	239	249	819	399	288	375	908	862	498	150
Mono	135	39	15	7	-	71	41	9	-	51	37	-	-
Makro	-	58	159	198	128	57	469	416	276	163	194	302	250
MI %o	-	11,4	14,5	-	-	5,4	29,8	-	-	16,5	-	-	-
Zellen/µl	1650	1000	825	650	400	2100	1500	900	700	1700	1250	800	400

Zusammenstellung der Absolutwerte der Leukozyten pro µl, der Mitoseindices in %o und das Verhalten der prozentualen Einzelwerte der megakaryopoetischen Zellen an den einzelnen Stichtagen für den Versuch XII. Am 5. Kulturtag wurden die Absolutwerte durch Interpolation ermittelt.

4.13.1. Versuch: XIII: Sch.W., männl., 75 Jahre

Klinische Diagnose: Osteomyelosklerose (OMS, Blastenschub)
hochfieberhafter viraler Infekt

Blutbild: 5. 3. 1982

Hb:	7,6 g/dl	Mbl:	41 %	Bas:	7 %
Hk:	21,7 Vol. %	Promy:	2 %	Eos:	9 %
Ery:	2,6 Mill/µl	Myel:	--	Ly:	16 %
Leuko:	7600/µl	Meta:	--	Mono:	6 %
Thrombo:	160000/µl	Stab:	7 %		
		Segm:	12 %		

Medikamentöse Therapie
z.Zp. der Blutentnahme: Cephazolin 3 x 2 g

2 - 4 Erysedimente/Woche
Beckenkammpunktat von Mai 1981
fortgeschrittene Osteomyelosklerose (OMS)

Ergebnisse:

4.13.2. Verhalten der Blutzellen in den Suspensionskulturen:
Abb. 17a + b

Kontrolle: Abb. 17a + b
Granuloblasten: bis zum 9. Tag verringerte sich der Granuloblastenanteil kontinuierlich.
Granulozyten: im Laufe der Kultur ging der kleine Granulozytenanteil noch weiter zurück.
Lymphozyten und Makrophagen: sie vergrößerten ihren Anteil in den Kulturen bis zum 9. Tag deutlich.

10 µg/ml Adrenalin: Abb. 17a
Granuloblasten: der Granuloblastenanteil verminderte sich nach dem 3. Tag schneller als in den Kontrollkulturen.
Granulozyten: der Anteil blieb stets noch etwas kleiner als in den Kontrollkulturen.
Lymphozyten und Makrophagen: ihr Anteil nahm bis Kulturende noch deutlicher als in den Kontrollkulturen zu.

100 µg/ml Adrenalin: Abb. 17b
Granuloblasten: nach raschem Abfall des Granuloblastenanteils waren am 7. und 9. Tag bis auf wenige Myeloblasten, keine anderen Granuloblasten in den Kulturen mehr nachweisbar.
Granulozyten: der kleine Granulozytenanteil in den Kulturen ging bis zum 9. Tag auf 0 zurück.
Lymphozyten und Makrophagen: der Anteil der Makrophagen stieg bis zum 9. Tag stark an, dagegen fiel der der Lymphozyten nach dem 7. Tag wieder steil ab.

4.13.3. Reifungskurve der Megakaryopoese: Abb. 18

Kontrolle und 100 µg/ml Adrenalin: keine Proliferation und Differenzierung von megakaryopoetischen Zellen in den Kulturen. 10 µg/ml Adrenalin: schwache Proliferation von Megakaryoblasten am 3. und 5. Kulturtag.

4.13.4. Tabelle 13

Absolutwerte für die Leukozyten mit Mitoseindices in %o, Makrophagen und die prozentualen Einzelwerte der megakaryopoetischen Zellen an den einzelnen Stichtagen.

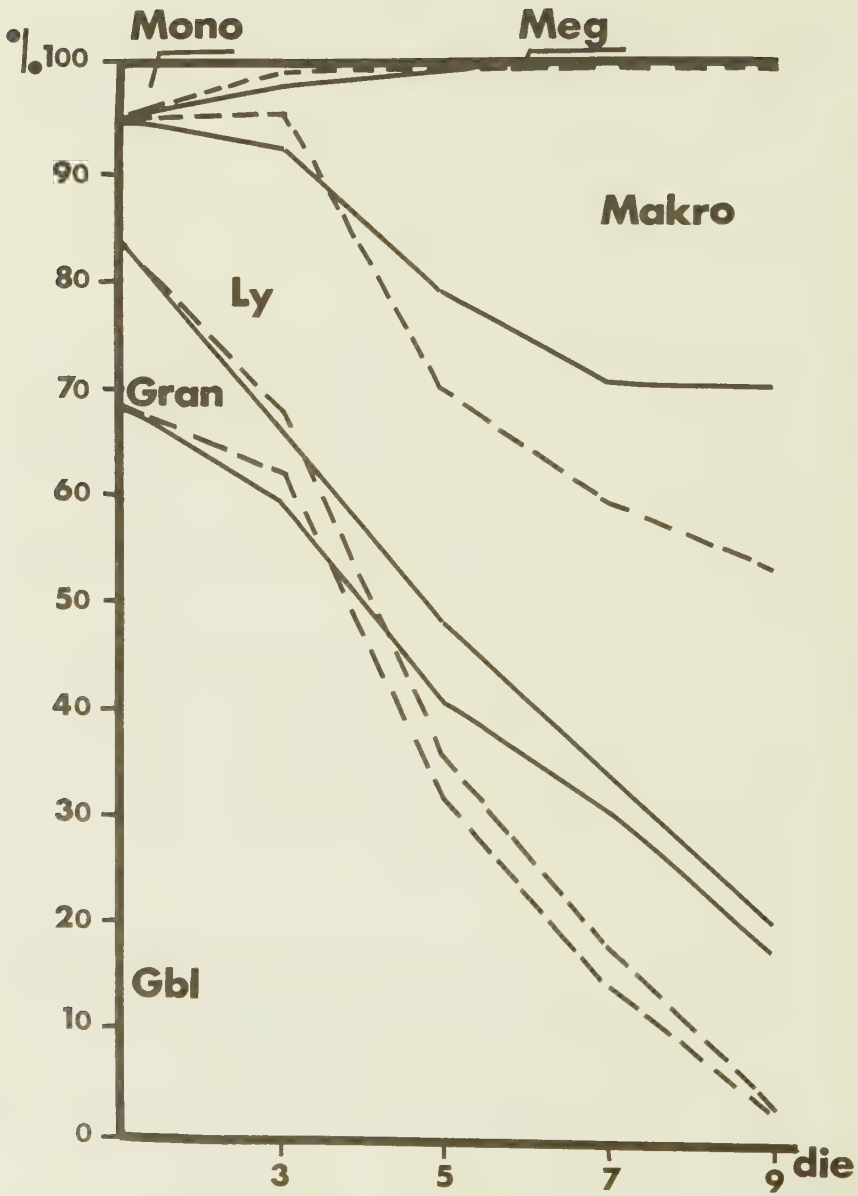


Abb. 17a: Verhalten der Blutzellen des Patienten Sch., W. mit OMS in der Suspensionskultur. Additive Darstellung: Kontrolle (——); Adrenalin: 10 µg/ml (---)

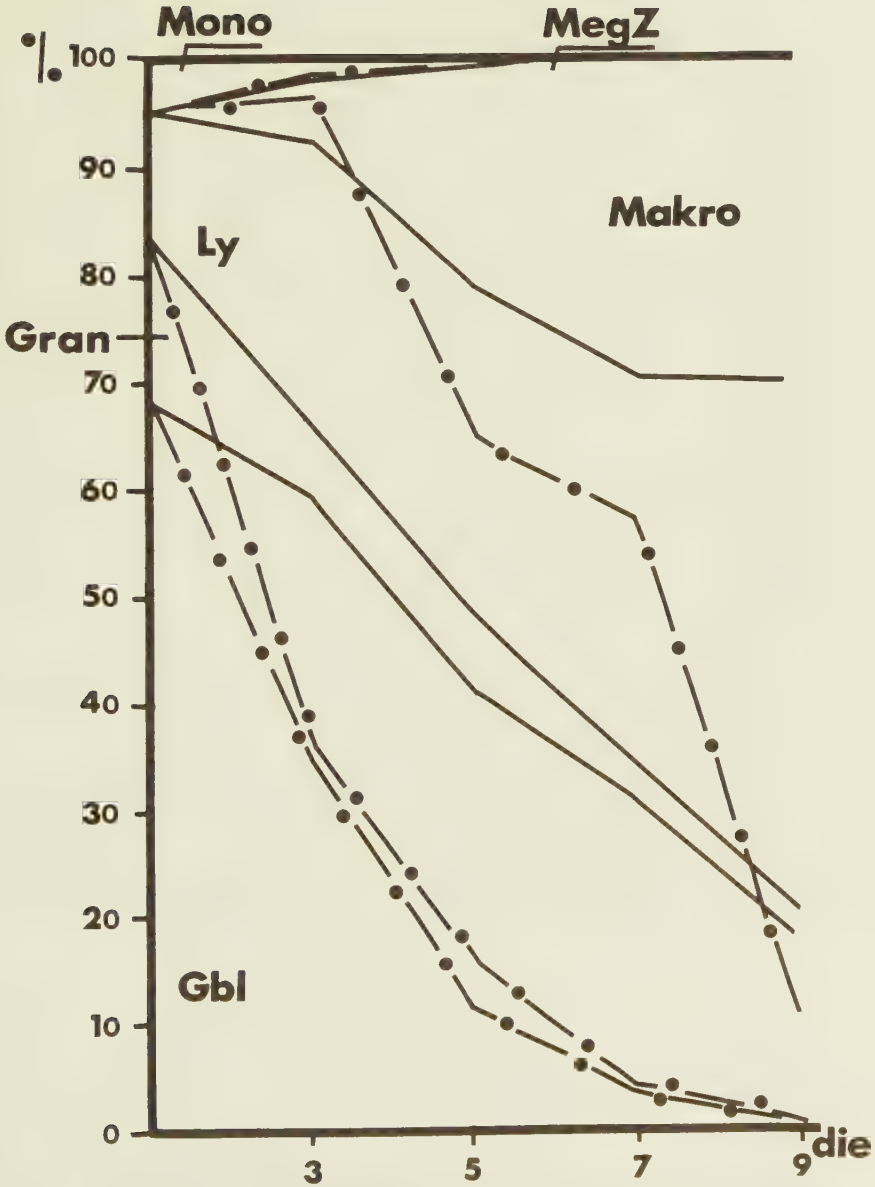


Abb. 17b: Verhalten der Blutzellen des Patienten Sch., W. mit OMS in der Suspensionskultur. Additive Darstellung: Kontrolle (——); Adrenalin: 100 µg/ml (-.-.)

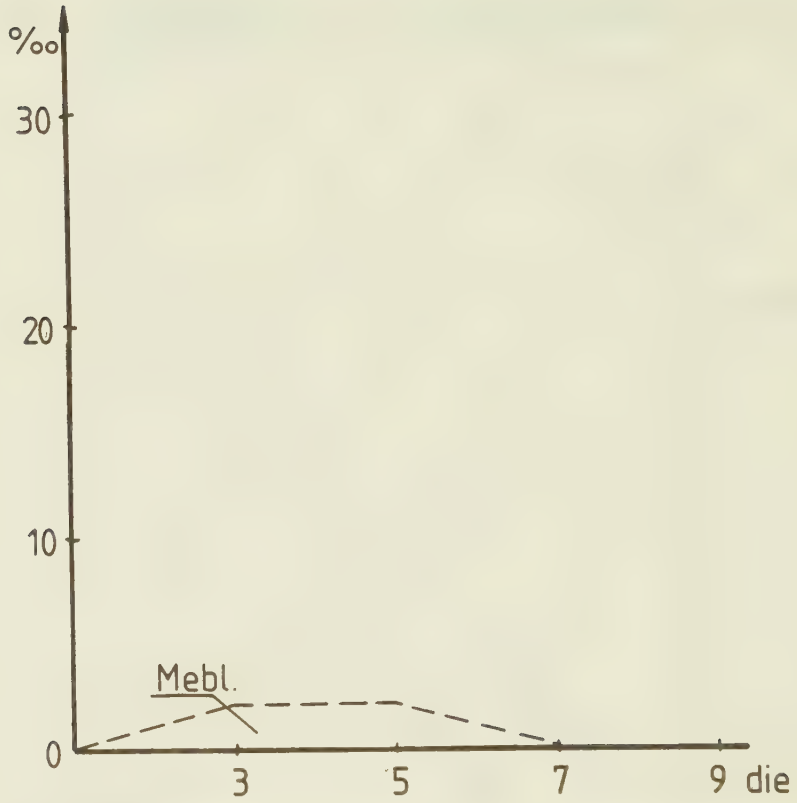


Abb. 18: Reifungskurve der Megakaryopoese des Pat. Sch., W. mit OMS. Additive Darstellung in %o. 10 µg/ml Adrenalin (---).

Tabelle 13
Versuch XIII: Patient Sch., W. OMS (Blastenschub)

Kulturnummern: 34577 - 34589

Kulturdauer (Tage)	Kontrolle 0	3	5	7	9	10µg/mlAdrenalin 3	5	7	9	100µg/mlAdrenalin 3	5	7	9
Mebl.(%)	-	-	-	-	-	0,2	0,2	-	-	-	-	-	-
Mega.(%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mbl	1148	846	450	265	85	621	415	183	36	489	199	42	8
Promy	72	151	109	73	38	227	90	30	6	78	48	-	-
Myel	60	44	48	44	11	83	6	10	2	10	7	-	-
Meta	96	40	22	18	10	64	22	9	2	17	-	-	-
Stab	100	18	25	10	3	6	9	15	2	3	-	-	-
Segm	200	101	90	33	21	71	47	39	-	17	62	5	-
Ly	232	475	474	478	391	454	443	615	685	988	619	549	80
Mono	92	21	-	-	-	7	56	-	-	10	-	8	-
Makro	-	104	332	379	241	64	462	599	667	88	440	446	712
MI %o	-	6,7	4,9	6,5	-	3,2	6,4	13,5	-	5,7	-	-	-
Zellen/µl	2000	1800	1550	1300	800	1600	1550	1500	1400	1700	1375	1050	800

Zusammenstellung der Absolutwerte der Leukozyten pro µl der Mitoseindices in %o und das Verhalten der prozentualen Einzelwerte der megakaryopoetischen Zellen an den einzelnen Stichtagen für den Versuch XIII. Am 5. Kulturtag wurden die Absolutwerte durch Interpolation ermittelt.

5. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

5.1. Verhalten der granulopoetischen Zellen in den Kulturen der Versuche I - VI

5.1.1. Mitoseindex (Tabellen 1 - 6)

Die Mitoseindices zeigten keine eindeutige Tendenz, so daß sich kein klarer Einfluß des zugesetzten Adrenalins nachweisen ließ.

5.1.2. Chronisch myeloische Leukämie (n = 3)

a) Kontrollkulturen:
Während der 72 Stunden kam es zu einer Rechtsverschiebung der Granulopoese.

b) 10 µg/ml Adrenalin und 100 µg/ml Adrenalin:
In den Kulturen mit 10 µg/ml Adrenalin gab es nur geringfügige Unterschiede im Verhalten der granulopoetischen Zellen gegenüber den Kontrollkulturen. Bei Zusatz von 100 µg/ml Adrenalin erhöhte sich der Granuloblastenanteil dagegen sehr viel stärker als in den Kontrollen. Der Unterschied nach 72 Stunden war hochsignifikant ($p > 0,99$)(Signifikanzberechnung siehe Anhang).

5.1.3. Osteomyelosklerose (n = 1)

a) Kontrollkulturen:
Während der 72 Stunden verringerte sich der Anteil der Granuloblasten.

b) 10 µg/ml Adrenalin und 100 µg/ml Adrenalin:
Nach deutlichem Anstieg des reifen Granulozytenanteils in den ersten 24 Stunden, nahm dann der Anteil der Granuloblasten bis 72 Stunden wieder zu. Hier war der Unterschied nach 72 Stunden zu den Kontrollkulturen für die Kultur mit 10 µg/ml Adrenalin signifikant ($p > 0,975$) für die Kultur mit 100 µg/ml Adrenalin hochsignifikant ($p > 0,995$).

5.1.4. Akute nichtlymphatische Leukämie (n = 2)

a) Kontrollkulturen:
Es kam während der 72 Stunden zu einer Reifung von Myeloblasten.

b) 10 µg/ml Adrenalin und 100 µg/ml Adrenalin:
Das Verhalten der granulopoetischen Zellen in den Kulturen mit 10 µg/ml Adrenalin war ähnlich wie in den Kontrollen. Dagegen war die Reifung in den Kulturen mit 100 µg/ml Adrenalin geringer; kein statistisch signifikanter Unterschied zu den Kontrollen.

5.1.5. In allen Kulturen mit Zusatz von Adrenalin traten im Laufe von 72 Stunden zunehmend Blasten mit einem gekerbten Kern und dunkel basophilem Zytoplasma auf. Sie machten teilweise bis zu 10% der Zellen in den Kulturen aus.

Bei Zusatz von 100 µg/ml Adrenalin kam es zu einem zahlreicherem Auftreten dieser Blasten als in den Kulturen mit 10 µg/ml Adrenalinzusatz. Eine eindeutige differentialdiagnostische Einteilung dieser Zellen war in der Pappenheimfärbung nicht möglich. (Versuche I - VI; Tabellen 1 - 6).
Es wurde eine zweite Versuchsreihe über 9 Tage Kulturdauer angesetzt, um die Ausdifferenzierung dieser Blasten verfolgen zu können.

5.2. Verhalten der Mittelwerte der teilungsfähigen und der nicht teilungsfähigen granulopoetischen Zellen in den Suspensionskulturen der 5 Patienten mit CML der Versuche VIII - XII

5.2.1. Mitoseindex (Tabellen 7 - 13)

Wegen der geringen Zahl von beobachteten Mitosen in den Blutkulturen, ließ sich keine eindeutige Tendenz aufzeigen, die eine Aussage über die Einwirkung des Adrenalins zuließe.

5.2.2. Relative Anteile

a) Kontrolle: Abb. 19, Abb. 20
Der Anteil der Granuloblasten verringerte sich bis zum 9. Tag kontinuierlich. Der Granulozytenanteil ging ebenfalls deutlich zurück.

b) 10 µg/ml Adrenalin Abb. 19
Zunächst verminderte sich der Granuloblastenanteil wie in den Kontrollkulturen. Ab dem 7. Tag beschleunigte sich dann die Abnahme in den Kulturen mit 10 µg/ml Adrenalin. Der Unterschied zu den Kontrollkulturen war am 7. Tag ($p > 0{,}999$) und am 9. Tag ($p > 0{,}999$) hochsignifikant. Der Anteil der reifen Granulozyten verringerte sich nach dem 5. Tag stärker als in den Kontrollkulturen. Hier war der Unterschied zur Kontrolle am 7. Tag ($p > 0{,}999$) und am 9. Tag ($p > 0{,}999$) auch hochsignifikant.

c) 100 µg/ml Adrenalin Abb. 20
Deutlich schnellerer Rückgang der granulopoetischen Zellen als in den Kontrollkulturen. Am 9. Tag waren keine Granuloblasten und keine Granulozyten mehr nachweisbar. Der Unterschied war für die Granuloblasten am 5., 7. und 9. Tag (p jeweils größer als 0,999) hochsignifikant. Für die Granulozyten war der Unterschied am 3. Tag ($p > 0{,}999$) und am 5., 7. und 9. Tag (p jeweils größer als 0,999) hochsignifikant.

Signifikanzberechnung siehe Anhang.

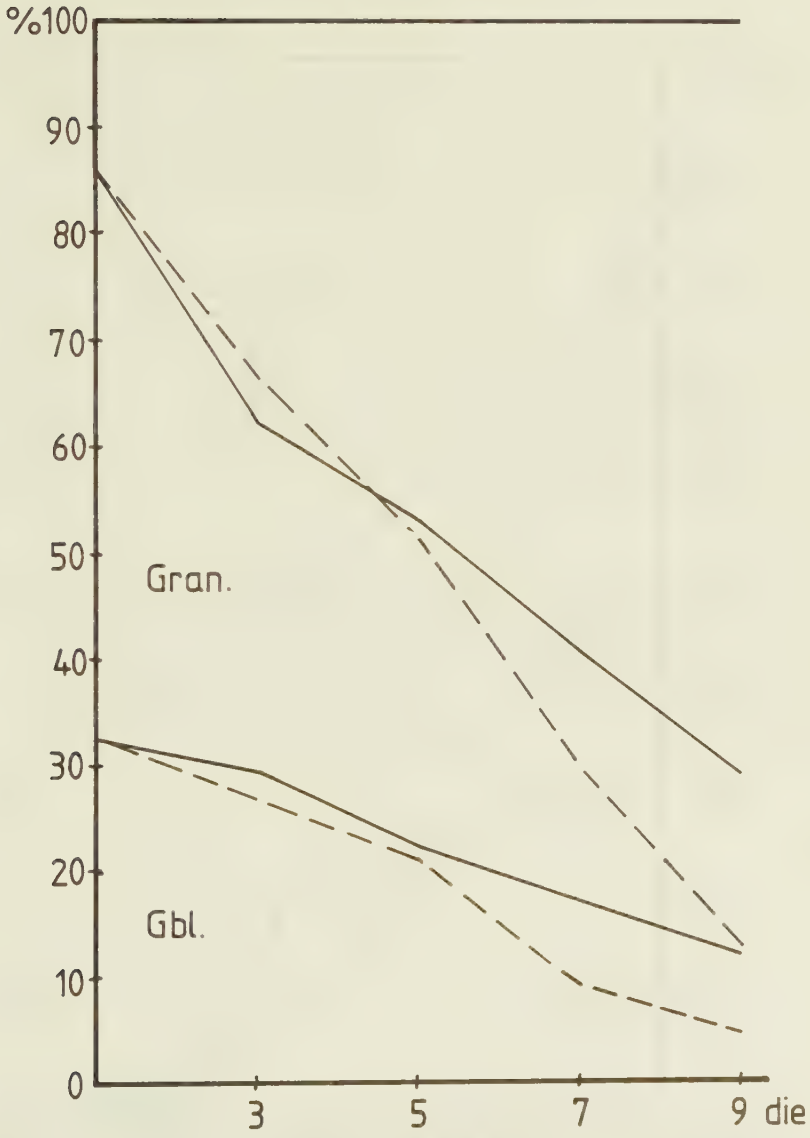


Abb. 19: Verhalten der Mittelwerte der teilungsfähigen und der nicht teilungsfähigen granulopoetischen Zellen in den Suspensionskulturen der 5 CML Patienten (in %). Kontrolle (——); 10 µg/ml Adrenalin (---)

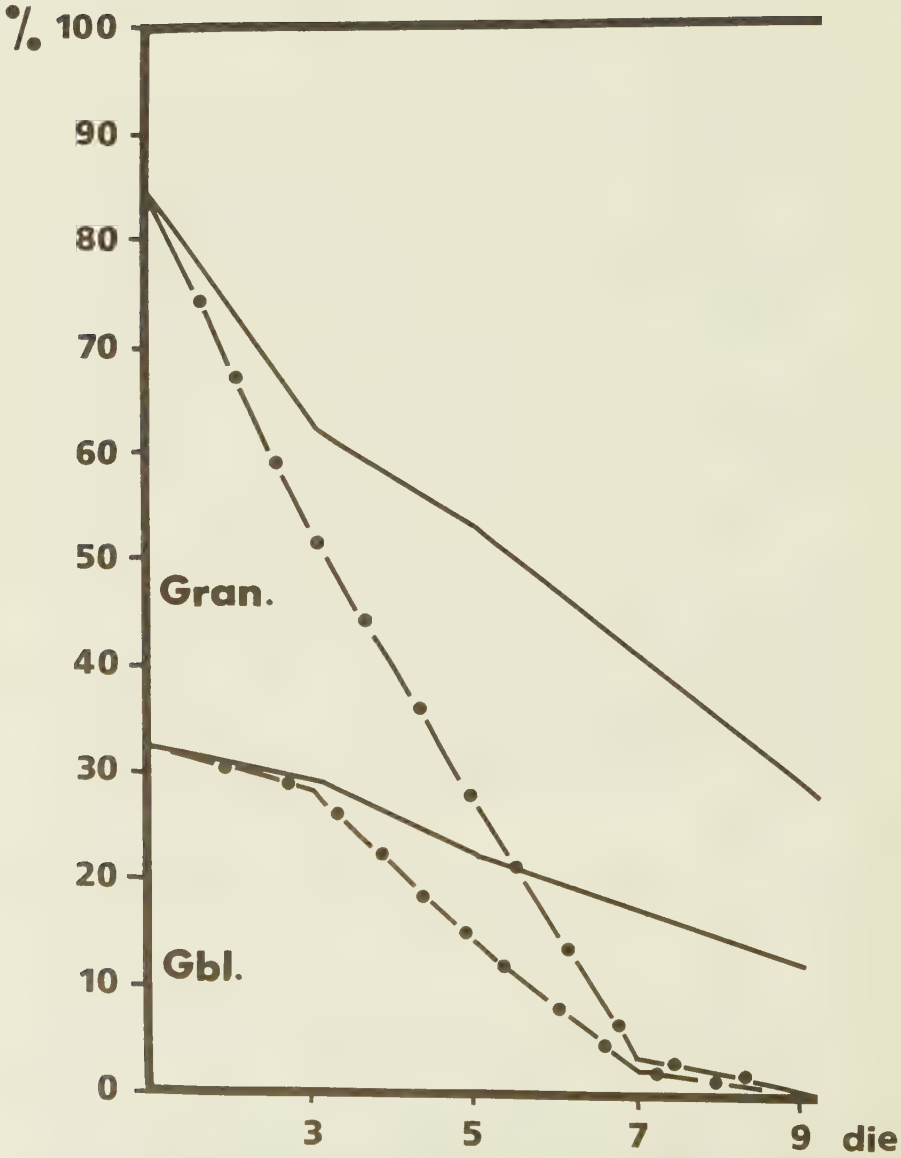


Abb. 20: Verhalten der Mittelwerte der teilungsfähigen und der nicht teilungsfähigen granulopoetischen Zellen in den Suspensionskulturen der 5 CML Patienten (in %). Kontrolle (——); 100 µg/ml Adrenalin (-.-.)

5.2.3. Absolutwerte

a) Kontrolle: Abb. 21, Abb. 22
nach geringfügigem Anstieg am 3. Tag, nahm die Granuloblastenzahl bis zum Ende der Kulturen stetig ab. Erheblicher Rückgang der reifen Granulozytenzahl bis zum 9. Tag.

b) 10 µg/ml Adrenalin: Abb. 21
Die Zahl der Granuloblasten veränderte sich ähnlich der in den Kontrollkulturen. Der Anstieg am 3. Tag war etwas deutlicher, der dann folgende Rückgang etwas stärker. Die Zahl der reifen Granulozyten ging ebenso deutlich wie in den Kontrollkulturen zurück. Der Abfall war am 3. Tag ein wenig steiler, bis zum 7. Tag dann schwächer als in den Kontrollkulturen, am 9. Tag wieder stärker.

c) 100 µg/ml Adrenalin: Abb. 22
starke Depression der granulopoetischen Zellen in den Kulturen. Nach geringem Anstieg am 3. Tag, wie in den Kontrollkulturen, fiel die Zahl der Granuloblasten bis zum 9. Tag auf 0. Steiler Abfall der Granulozytenzahlen. Am 7. Tag waren nur noch wenige, am 9. Tag gar keine Granulozyten in den Kulturen mehr nachzuweisen.

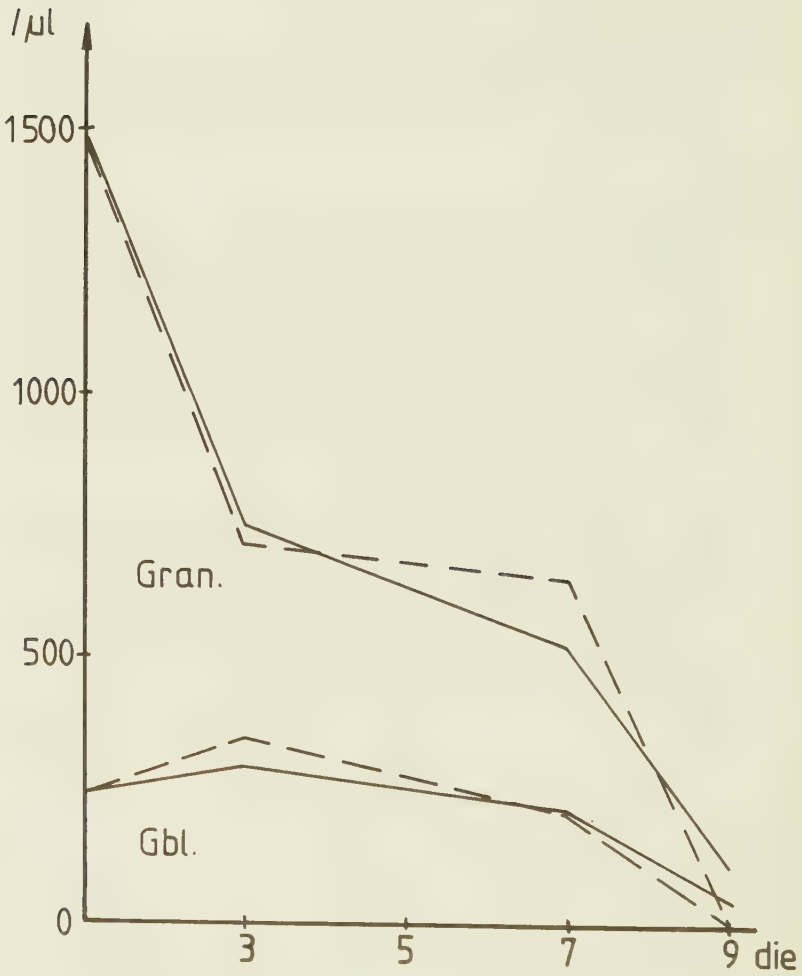


Abb. 21: Verhalten der Mittelwerte der teilungsfähigen und der nicht teilungsfähigen granulopoetischen Zellen in den Suspensionskulturen der 5 CML Patienten (Absolutwerte). Kontrolle (——); 10 µg/ml Adrenalin (---)

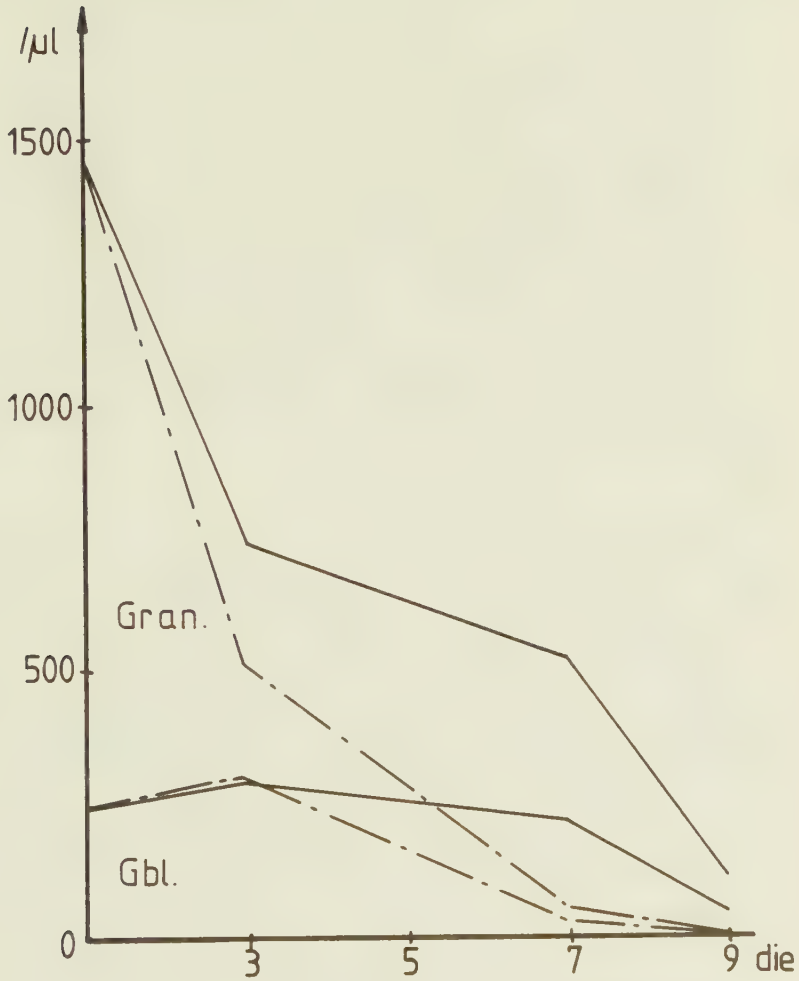


Abb. 22: Verhalten der Mittelwerte der teilungsfähigen und der nicht teilungsfähigen granulopoetischen Zellen in den Suspensionskulturen der 5 CML Patienten (Absolutwerte). Kontrolle (——); 100 µg/ml Adrenalin (-.-.)

5.3. Verhalten der Mittelwerte der thrombopoetischen Vorstufen in den Suspensionskulturen der Versuche VII - XIII

1) 10 µg/ml Adrenalin Abb. 23, Abb. 24, Bild I + II
In 5 von 7 der CML- und OMS Suspensionskulturen, den Versuchen VII, VIII, IX, X und XII gab es eine deutliche Proliferation und Ausreifung von megakaryopoetischen Zellen. Der Anteil der thrombopoetischen Vorstufen war in diesen Kulturen zwischen dem 5. bis 9. Tag am höchsten. In diesem Zeitraum war die Zahl der megakaryopoetischen Zellen hochsignifikant gegenüber der in den Kontrollkulturen erhöht ($p > 0{,}999$). Für die einzelnen Kulturtage ergab sich für den 7. Tag ein signfikanter ($p > 0{,}950$) und für den 9. Tag ein hochsignifikanter Unterschied ($p > 0{,}999$) zu den Kontrollkulturen.

2) 100 µg/ml Adrenalin Abb. 25, Abb. 26
In 4 der 7 CML- und OMS Suspensionskulturen, den Versuchen VIII, IX, X und XI, kam es zu einer geringen Proliferation von Megakaryoblasten. Ihr Anteil war am 3. Tag in diesen Kulturen am größten. Die Proliferation setzte damit früher als in den Kontrollkulturen ein, erlosch dann aber wieder. Im Gegensatz zu den Kontrollkulturen und zu den Kulturen mit Zusatz von 10 µg/ml Adrenalin konnte in diesen Kulturen aber keine Reifung der Megakaryoblasten beobachtet werden. Kein statistisch signifikanter Unterschied zu den Kontrollen.

Signifikanzberechnung siehe Anhang.

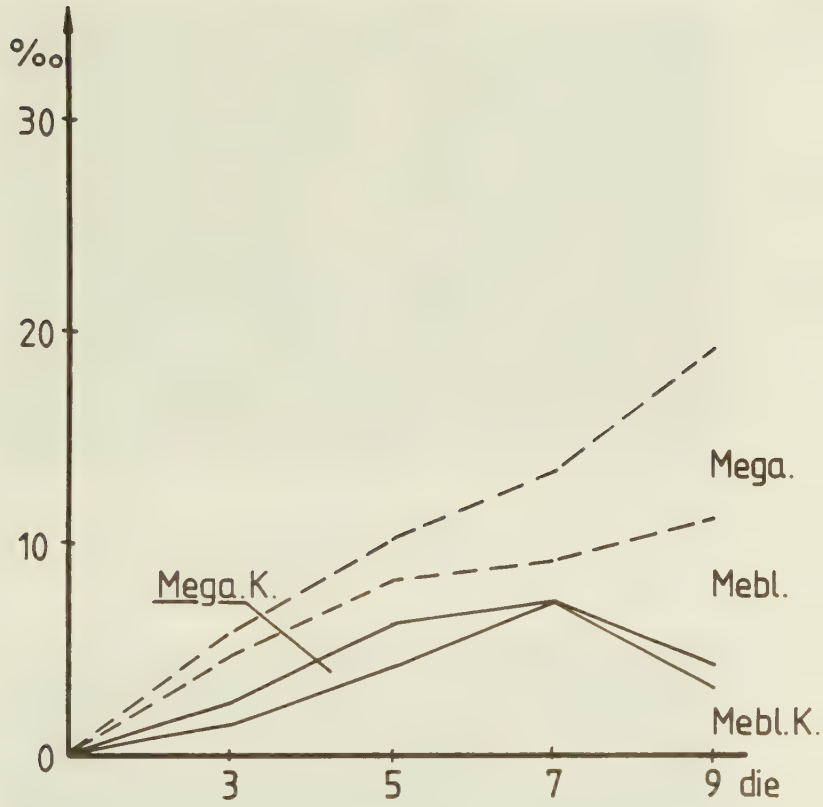


Abb. 23: Verhalten der Mittelwerte der megakaryopoetischen Zellen in den Suspensionskulturen der Versuche VII-X und XII.
Additive Darstellung: Kontrolle (——); 10 µg/ml Adrenalin (- -)
Mebl.K.: Megakaryoblasten in der Kontrollkultur
Mega.K.: Megakaryozyten in der Kontrollkultur

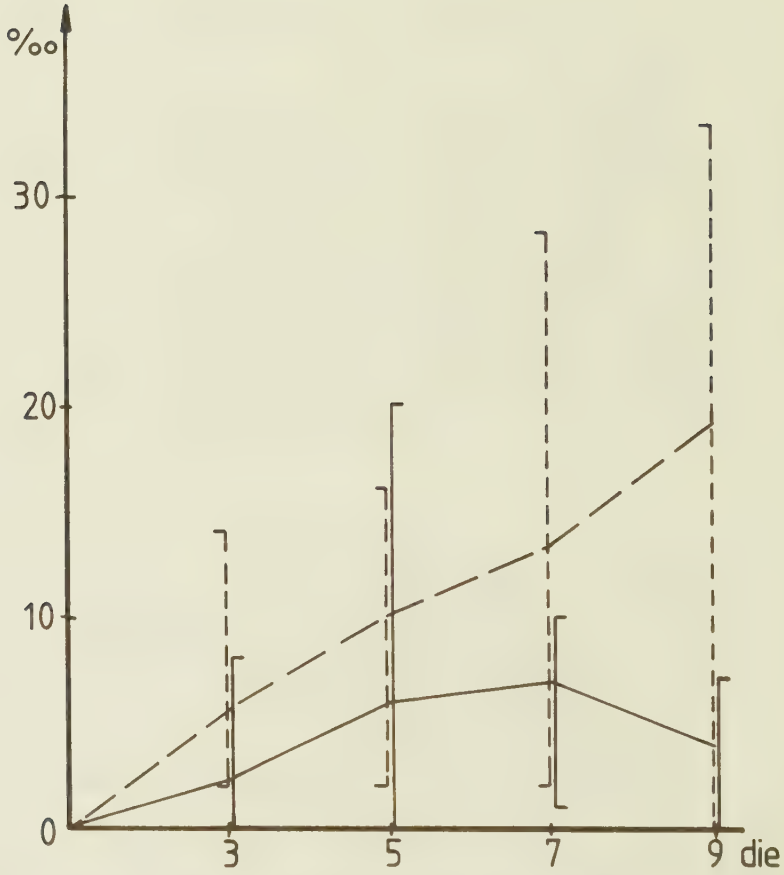


Abb. 24: Anteil (in %o) der Megakaryopoese an der Gesamtzahl der ausgezählten Zellen (Versuche VII-X und XII) mit Durchschnittswerten.
Kontrolle (——); 10 µg/ml Adrenalin (---)

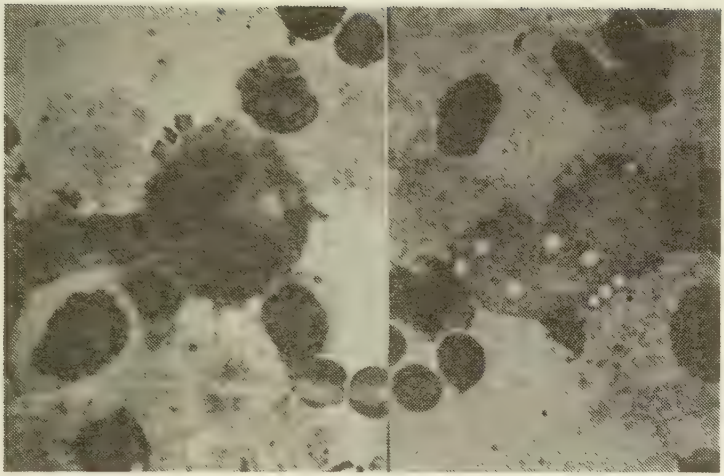


Bild I: Megakaryoblast (links) und Immunoblast (rechts) in der Blutkultur 34575 Patient Ma.M. mit CML, 7. Kulturtag mit Zusatz von 10 µg/ml Adrenalin

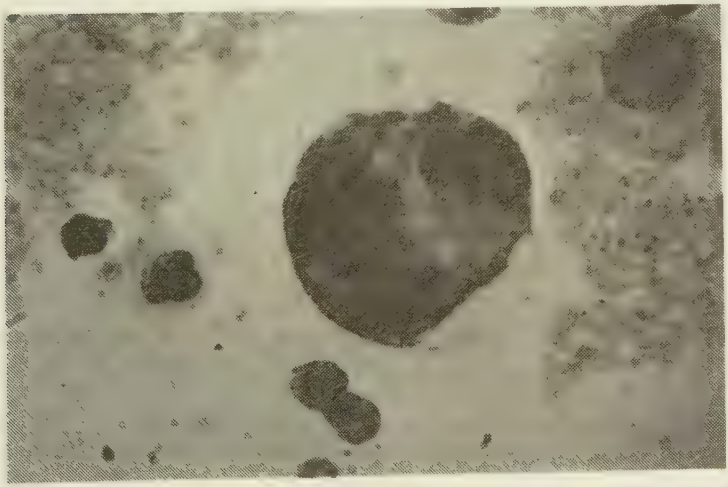


Bild II: Megakaryozyt (Mitte) in der Blutkultur 34575 Patient Ma.M. mit CML, 7. Kulturtag mit Zusatz von 10 µg/ml Adrenalin

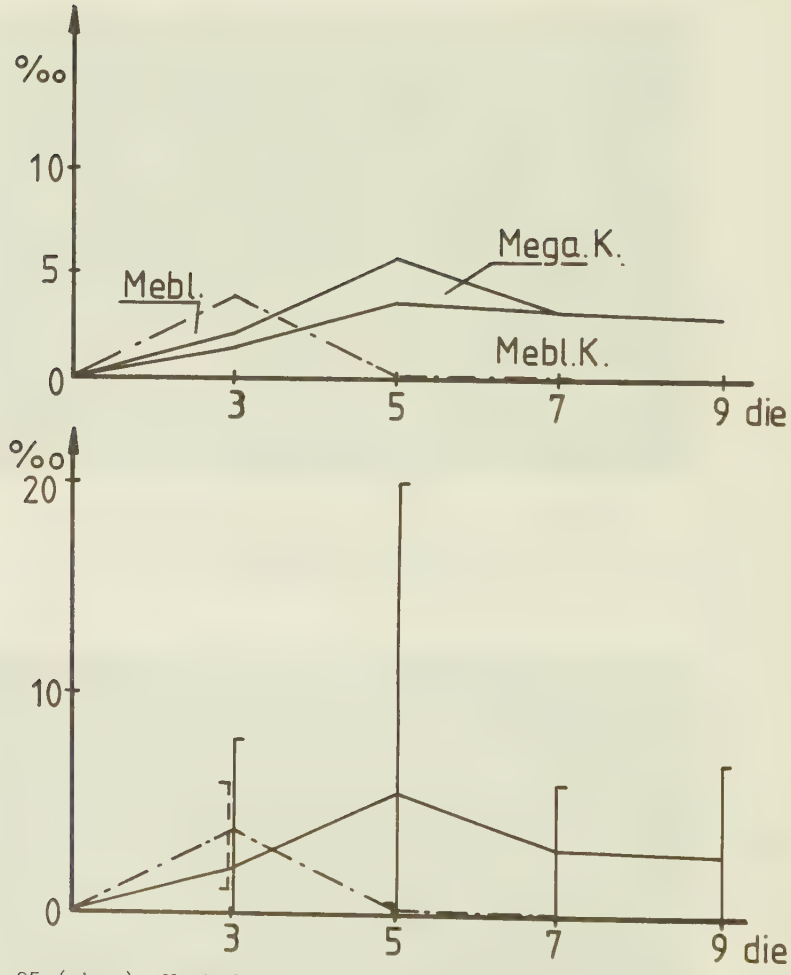


Abb. 25 (oben): Verhalten der Mittelwerte der megakaryopoetischen Zellen in den Supensionskulturen der Versuche VIII-XI. Additive Darstellung:

Abb. 26 (unten): Anteil (in %o) der Megakaryopoese an der Gesamtzahl der ausgezählten Zellen (Versuche VIII-XI) mit Durchschnittswerten.

Kontrolle (——); 100 µg/ml Adrenalin (-.-.)
Mebl.K.: Megakaryoblasten in der Kontrollkultur
Mega.K.: Megakaryozyten in der Kontrollkultur

6. DISKUSSION

An Blutkulturen von Patienten mit den klinischen Diagnosen Chronisch Myeloische Leukämie (n = 8), Osteomyelosklerose (n = 3) und Akuter Nichtlymphatischer Leukämie (n = 2), wurde der Einfluß von Adrenalin in nichtphysiologischen Konzentrationen auf die Hämatopoese untersucht. Dazu wurden 2 Versuchsreihen für 3 bzw. 9 Tage angesetzt. Den Blutkulturen waren 10 µg/ml und 100 µg/ml Adrenalin zugefügt worden. Es wurden 75000 Zellen in 13 Versuchen lichtmikroskopisch differenziert.

Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse zeigten eine Stimulation der Proliferation der megakaryopoetischen Zellen in den Kulturen mit der Adrenalinkonzentration von 10 µg/ml, besonders am 5., 7. und 9. Kulturtag. Für diesen Zeitraum war der Unterschied zu den Kontrollkulturen hochsignifikant. Bei Zusatz von 100 µg/ml Adrenalin konnte keine Steigerung der Proliferation megakaryopoetischer Zellen beobachtet werden.

BYRON zeigte, daß pluripotente Mäusestammzellen über ß-adrenerge Rezeptoren verfügen, deren Stimulation die DNS-Synthese anregt. Durch Cyklisches Adenosin 3,5 Monophosphat (cAMP) kann ebenfalls die DNS-Synthese angeregt werden. Es ist wahrscheinlich, daß die Wirkung an der pluripotenten Stammzelle über das Adenylcyclasesystem vermittelt wird, da es eng mit der ß-adrenergen Aktivität verbunden ist. In früheren Studien wurde nachgewiesen, daß die Wirkung von Adrenalin und cAMP auf die DNS-Synthese der pluripotenten Stammzelle durch 4 mM Imidazol unterdrückt werden kann. Imidazol erhöht die Phosphodiesteraseaktivität, durch die das cAMP abgebaut wird.

SCHLEICH und MEYER gelang es, in einer mit Adrenalin behandelten Gewebekultur die Bildung einer zweikernigen Zelle in Zeitrafferfilmaufnahmen festzuhalten.

Viele Autoren (EBBE, S.; HARKER, L.A.; METCALF, D.) befaßten sich mit der Frage der Regulation der Megakaryopoese. Über das Vorhandensein von humoralen Regulationsfaktoren gibt es heute keine Zweifel mehr. "Thrombopoetin" wird als ein im Serum vorhandenes Glykoprotein vermutet. Seine Identität und

sein Wirkungsort im Regulationssystem sind noch nicht geklärt. Beim Menschen ist Serum von Patienten mit ITP (= Idiopathisch Thrombozytopenische Purpura) als "Thrombopoetin"-Quelle bekannt und wurde in demselben Kultursystem nachgewiesen. Unsere Arbeit zeigt, daß die Megakaryopoese nicht nur durch Serumzusätze stimuliert wird. Mit dem Adrenalin wurde hier gezeigt, wie die Megakaryopoese auch hormonell beeinflußt werden kann. Diese Stimulation der Megakaryopoese war konzentrationsabhängig. Eine signifikante Steigerung der megakaryopoetischen Zellen war nur in den Kulturen mit der niedrigeren Adrenalinkonzentration von 10 µg/ml Adrenalin zu beobachten. Die Ausreifung erfolgte in derselben Weise wie mit Serumzusätzen.

DUSTIN entdeckte, daß es stoffliche Faktoren gab, welche die Fähigkeit hatten, die Teilung der tierischen Zelle zu hemmen. Zu solchen Mitosegiften gehörte nach DUSTIN das Alkaloid der Herbstzeitlosen das Colchizin. Untersuchungen LETTRÉ'S über die Abhängigkeit der Mitosegiftwirkung von der Konstitution des Colchizins führten zu einem einfachen Mitosegift, dem α-Phenyl-ß(p-Methoxyphenyl)-äthylamin. Für die zellteilungshemmende Wirkung war die sympathikomimetische Gruppe: Benzolkern - C - C - N notwendig. Die Prüfung von weiteren ß-Phenyläthylaminen ergab jedoch, daß diese keinerlei Wirkung auf die Kernteilung hatten. Eine Ausnahme machte nur das Adrenalin. LETTRÉ zeigte, daß bei Konzentrationen um 100 µg/ml Adrenalin eine mitosehemmende Wirkung an Hühnerherzfibroblasten besaß. Er wies dabei nach, daß diese Wirkung nicht den unveränderten Adrenalinmolekeln, sondern dem Oxydationsprodukt des Adrenalins, dem Adrenochrom zukam. Vitamin C und Glutathion, die als Reduktionsmittel keinen Einfluß auf die Kernteilung hatten, verhinderten die Oxydation des Adrenalins und damit auch das Auftreten der Mitosehemmung. Die aus dem Adrenochrom hervorgehenden Folgeprodukte zeigten ebenfalls keine Wirkung auf die Zellteilung. Das wirksame Oxydationsprodukt des Adrenalins, das Adrenochrom wirkte durch seinen Chinoncharakter auf die Zellteilung als Spindelgift. Die zellteilungshemmende Wirkung von Chinonen wurde von LEHMANN an Tubifexeiern als

Testobjekt entdeckt und untersucht. Diese Wirkung ließ sich chemisch als eine Reaktion mit für die Teilungsvorgänge funktionell wichtigen SH-Gruppen deuten. Wirkung der Chinone auf die Mitose: die Anknüpfung der Spindelfäden an die Ansatzstelle der Chromosomen kann chemisch eine Verknüpfung über 2 Schwefelatome aus 2-SH-Gruppen bedeuten. Werden diese Gruppen blockiert, kommt es zu einer Unterbrechung des Mechanismus. Auch bei Versuchen an Zellen des Ehrlich-Ascites-Carcinoms, die unter Berücksichtigung der Tageszeit sowie der Tagesrhythmik der Mitoserate durchgeführt wurden, gelang POHLE und SEIPELT der Nachweis der mitosehemmenden Wirkung von Adrenalin auch an Tumorzellen.

BOLL zeigte durch phasenkontrast-mikroskopische Untersuchungen Mitoseanomalien, die zur Polyploidisierung von Knochenmarkstammzellen führen können: Kernverschmelzung; postmitotische Zellfusion; Amitose oder Endomitose.
Durch die Spindelgiftwirkung des Adrenalins bleiben die bei der Teilung für zwei Zellen vorgesehenen Chromosomen in einer Zelle und diese teilt sich bei der nächsten Teilung mit verdoppelten Chromosomensatz.
Weiterhin konnten wir aufzeigen, daß Adrenalin in nichtphysiologischen Konzentrationen (normaler Spiegel für Adrenalin im Blutplasma des Menschen unter 1 µg %), in den Blutkulturen von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen (CML; OMS und ANLL) die Proliferation der granulopoetischen Zellen hochsignifikant hemmte, Granuloblasten wie Granulozyten nehmen ab. Diese zellteilungshemmende Wirkung des Adrenalins müßte durch seine oxidative Umwandlung und das dadurch entstandene Adrenochrom bedingt sein.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Menschliches Blut von an ANLL (n = 2), OMS (n = 3) und CML (n = 8) erkrankten Patienten wurde mit Zusatz von 10 µg/ml und 100 µg/ml Adrenalin kultiviert. Zwei Versuchsreihen wurden angesetzt. Die erste Versuchsreihe lief über 72 Stunden. Die Auswertung durch Differentialzählung erfolgte nach 24, 48 und 72 Stunden. Die Kontrollkulturen dazu wurden nach 0,24, 48 und 72 Stunden ausgewertet. Die zweite Versuchsreihe lief über 9 Tage. Die Auswertung erfolgte nach 3, 5, 7 und 9 Tagen. Die der Kontrollkulturen dazu am 0., 3., 5., 7. und 9. Tag. Die Ergebnisse der Granulopoese und der Megakaryopoese wurden auf ihre Signifikanz berechnet. Gegenüber den Kontrollkulturen fanden sich folgende Unterschiede:
in den Kulturen mit der Konzentration von 10 µg/ml Adrenalin kam es zu einer hoch signifikanten Steigerung der megakaryopoetischen Zellen. Bei 100 µg/ml Adrenalin konnte das nicht beobachtet werden.
Die Proliferation der granulopoetischen Zellen war in den Kulturen mit 100 µg/ml Adrenalin hoch signifikant gemindert. Diese zellteilungshemmende Wirkung des Adrenalins war durch sein Oxydationsprodukt, das rotgefärbte Adrenochrom bedingt. Die hohe Konzentration an Adrenalin war nötig, da nur das oxydierte Adrenalin die Zellteilung hemmte.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1) BOLL, I.:
Regulation im Reifungs- und Funktionsspeicher der neutrophilen Granulopoese. Humorale bzw. hormonale Regulation.
Handbuch der Inneren Medizin Bd. III/3, 284, 1976

2) BOLL, I.:
Granulozytopoese unter physiologischen und pathologischen Bedingungen.
Springer-Verlag, Heidelberg 1966

3) BOLL, I.:
Leitfaden der zytologischen Knochenmarkdiagnostik.
J.F. Lehmanns Verlag, München 1973

4) BOLL, I.:
Origin of the Early Megakaryopoetic Progenitor Cell and further Polyploidization in the Thrombopoietic Cell Series.
Phase-Contrast Observations of Human Bone Marrow.
Acta Haematologica 1981, 187

5) BUCHER, O.:
Experimentelle Erzeugung von Amitosen und Zweikernigkeit in Gewebekulturen in vitro.
Verhdlg. anat. Ges. Marburg 41, 1952

6) BYRON, J.W.:
Evidence for a ß-adrenergic receptor initiating DNA synthesis in haemopoetic stem cells.
Exptl. Cell Res. 228, 1971

7) EBBE, S.:
Thrombopoetin.
Blood 44, 605, 1974

8) GAUWERKY, Char. E./BERSCH, N.C./GOLDE, D.W.:
Beta$_2$ Receptor Mediated Stimulation of Friend Erythroleukemia Cellgrowth by Thyroid hormones.
Exp. Hematol. Vol 9 No 8, 821, 1981

9) GOLDE, D.W./CLINE, M.J.:
Hormonal Interactions with Hemapoietic Cells in vitro.
Transplant Proc. 10 - 1, 95, 1978

10) GODDMAN, L.S./GILMAN, A.:
The Pharmacological Basis of Therapeutics, p. 500
Mac Millan Publishing Co., Inc. 1975

11) HARKER, L.A./FINCH, C.A.: Thrombokinetics in man.
Clin. Invest. 48, 963, 1969

12) HAUSCHILD, F.:
Pharmakologie und Grundlagen der Toxologie.
Leipzig, Thieme 4. Auflage, S. 899, 1973

13) KATHER, H.:
Hormonale Regulation der Fettgewebslipolyse beim Menschen.
Implikationen für die Pathogenese der Obesitas.
Triangel 20 - 4, 131, 1981

14) KOEPPEN, K.M.: Funktionelle Charakterisierung leukämischer Blutzellen von Patienten mit akuten Nichtlymphatischen Leukämien mit chronisch-myeloischen Leukämien und mit Osteomyelosklerosen durch in-vitro-Suspensionskulturen und ihre klinische Relevanz.
Habilitationsschrift, Berlin 1981

15) KRAUTH, J./LIENERT, G.A.:
Die Konfigurationsfrequenzanalyse.
Freiburg; Alber-Broschur Psychologie 1973

16) KÜMMERLE, H.P.:
Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie.
Urban & Schwarzenberg, S. 706, München 1976

17) LETTRÉ, H./FERNHOLZ, H.:
Beitrag zur Beziehung zwischen der Mitosegiftwirkung und der Konstitution von Colchizinderivaten.
Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie 278, 175, 1943

18) LETTRÉ, H./MARQUARDT, P./CARL, E.:
Weitere Untersuchungen über die zellteilungshemmende Wirkung von Adrenalin und Derivaten.
Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie 291, 95, 1952

19) LETTRÉ, H.:
Über Mitosegifte. Ergebnisse der Physiologie 46, 379, 1950

20) LETTRÉ, H.:
Mitosegifte und ihre Beziehung zu Naturstoffen.
Die Naturwissenschaften 30, 34, 1942

21) LETTRÉ, H./RIEMENSCHNEIDER, W./LETTRÉ, R.:
Zur mitosehemmenden Wirkung des Adrenalins.
Die Naturwissenschaften 38, 282, 1951

22) LETTRÉ, H./ALBRECHT, M.:
Zur Wirkung von ß-Phenyläthylaminen auf in vitro gezüchtete Zellen.
Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie 271, 200, 1941

23) LETTRÉ, H./LETTRÉ, R./PFLANZ, Ch.:
Über Synergisten von Mitosegiften.
Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie
286, 138, 1950

24) LETTRÉ, H.:
Einige Beobachtungen über das Wachstum des Mäuse-Ascites-Tumors und seine Beeinflussung. Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie
268, 59, 1941

25) McDONALD, G.A./DODDS, T.C.:
Atlas der Hämatologie.
Georg Thieme Verlag, 2. Auflage, Stuttgart

26) METCALF, D.:
Haemopoetic colonies.
Rec. Res. Cancer Res. 61, 150, 1977

27) MIZOGUCHI, H./KUBATA, K./MIURA, Y./TAKAKU, F.:
An improved plasma culture system for the production of megakaryocyte colonies in vitro.
Exp. Hemat. 7, 345, 1979

28) NAKEFF, A.:
The human Bone Marrow.
Ed. S. Trubowitz and S. Davis
RC Press, Boca Raton, Fla 1982

29) NAKEFF, A.:
Colony-forming unit, megakaryocyte (CFU-m)
Its use in elucudating the kinetics and humoral control of the megakaryocyte committed progenitor cell compartiment.
Baum, S.J.; Ledney, G.D.; ed
Experimental Hämatology, 111, 1977

30) POHLE, K./SEIPELT, H.:
Über die Beeinflußbarkeit der Mitoserate des Ehrlich-Ascites-Carcinoms durch Adrenalin.
Zeitschrift für Krebsforschung 66, 413, 1965

31) QUEISSER, W.:
Das Knochenmark.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978

32) SCHLEICH, A./MAYER, A.:
Beobachtung der Bildung einer zweikernigen Zelle bei der Wirkung von Adrenalin auf in vitro gezüchtete Fibroblasten.
Zeitschrift für Krebsforschung 60, 47, 1954

33) SIEGENTHALER, W.:
Klinische Pathophysiologie.
Georg Thieme Verlag S. 286, 1979

34) ZWIETEN, P.A./TIMMERMANNS, P.B.M.W.M.:
Die Rolle der α-Adrenorezeptoren bei der Blutdruckregulation und in der Vermittlung von blutdrucksenkenden Pharmakawirkungen.
Zentrale Blutdruckregulation durch α_2-Rezeptorenstimulation.
Clonidin-Workshop, Essen 1982
Steinkopff Verlag Darmstadt

ANHANG

SIGNIFIKANZBERECHNUNG

Megakaryopoetische Zellen (Versuche VII, VIII, IX, X, XII)

5. - 9. Kulturtag

	megakaryopoetische Zellen	Gesamtzahl der differenzierten Zellen
Kontrolle:	37	6310
10 µg/ml Adrenalin:	71	5600

$\chi^2 = 15,03$

Signifikanzniveau > 0,999

5. Kulturtag

	megakaryopoetische Zellen	Gesamtzahl der differenzierten Zellen
Kontrolle:	18	2500
10 µg/ml Adrenalin	25	2500

$\chi^2 = 1,13$

Signifikanzniveau > 0,750

7. Kulturtag

	megakaryopoetische Zellen	Gesamtzahl der differenzierten Zellen
Kontrolle:	14	2500
10 µg/ml Adrenalin:	24	2050

$\chi^2 = 4,44$

Signifikanzniveau > 0,950

9. Kulturtag

	megakaryopoetische Zellen	Gesamtzahl der differenzierten Zellen
Kontrolle:	5	1310
10 µg/ml Adrenalin:	23	1050

$\chi^2 = 15,78$

Signifikanzniveau > 0,999

Versuch V - 72 Stunden

	Granuloblasten	
Kontrolle:	265	n=1
10 µg/ml Adrenalin:	321	

$\chi^2 = 5,4$

Signifikanzniveau > 0,975

	Granuloblasten	
Kontrolle:	265	n=1
100 µg/ml Adrenalin:	337	

$\chi^2 = 8,6$

Signifikanzniveau > 0,995

Versuche II, III, IV - 72 Stunden

	Granuloblasten	
Kontrolle:	$\bar{x} = 227$	n=3
10 µg/ml Adrenalin:	250	

$\chi^2 = 1,1$

Signifikanzniveau < 0,9

	Granuloblasten	
Kontrolle:	$\bar{x} = 227$	n=3
100 µg/ml Adrenalin:	363	

$\chi^2 = 31,4$

Signifikanzniveau > 0,999

Signifikanzberechnungen für die Granulopoese
der Versuche VIII - XII (10 µg/ml)

	Granuloblasten - 7. Tag	
Kontrolle:	$\bar{x}$ = 80	n=5
10 µg/ml Adrenalin:	27	

χ^2 = 131,6

Signifikanzniveau > 0,999

	Granuloblasten - 9. Tag	
Kontrolle:	$\bar{x}$ = 35	n=5
10 µg/ml Adrenalin:	13	

χ^2 = 48,6

Signifikanzniveau 0,999

	Granulozyten - 7. Tag	
Kontrolle:	$\bar{x}$ = 116	n=5
10 µg/ml Adrenalin:	65	

χ^2 = 70,8

Signifikanzniveau > 0,999

	Granulozyten - 9. Tag	
Kontrolle:	$\bar{x}$ = 48	n=5
10 µg/ml Adrenalin:	18	

χ^2 = 67,4

Signifikanzniveau > 0,999

der Versuche VIII - XII(100 µg/ml)

	Granuloblasten - 5. Tag	
Kontrolle:	$\bar{x}$ = 112	n=5
100 µg/ml Adrenalin:	46	

χ^2 = 135,8

Signifikanzniveau > 0,999

	Granuloblasten - 7. Tag	
Kontrolle:	$\bar{x}$ = 80	n=5
100 µg/ml Adrenalin:	2	

χ^2 = 143,6

Signifikanzniveau > 0,999

	Granuloblasten - 9. Tag	
Kontrolle:	$\bar{x}$ = 35	n=5
100 µg/ml Adrenalin:	-	

χ^2 = 36,1

Signifikanzniveau > 0,999

	Granulozyten - 3. Tag	
Kontrolle:	$\bar{x}$ = 174	n=5
100 µg/ml Adrenalin:	125	

χ^2 = 40,0

Signifikanzniveau > 0,999

	Granulozyten - 5. Tag	
Kontrolle:	$\bar{x}$ = 153	n=5
100 µg/ml Adrenalin:	33	

χ^2 = 384,6

Signifikanzniveau > 0,999

	Granulozyten - 7. Tag	
Kontrolle:	$\bar{x}$ = 116	n=5
100 µg/ml Adrenalin:	1	

χ^2 = 218,8

Signifikanzniveau > 0,999

	Granulozyten - 9. Tag	
Kontrolle:	$\bar{x}$ = 48	n=5
100 µg/ml Adrenalin:	-	

χ^2 = 48

Signifikanzniveau > 0,999

L e b e n s l a u f

Carlo Jürgen Beck
geboren am 23. 7. 1952 in Seebad Heringsdorf
verheiratet

Eltern:
Dr. Gerhard Beck und Ehefrau Gisela Beck, geb. Schrödter

Ausbildung:

1959 - 1963	Volksschule Bad Homburg vdH.
1963 - 1972	Gymnasium in Bad Homburg vdH.
1972	Abitur
1974 - 1976	Studium der Biologie und Chemie an der Freien Universität Berlin
April 1978	Beginn des Medizinstudiums an der Freien Universität Berlin
April 1980	Physikum
April 1981	Erster Abschnitt des Staatsexamens
April 1983	Zweiter Abschnitt des Staatsexamens
Juni 1984	Dritter Abschnitt des Staatsexamens

Berufstätigkeit:

1976 - 1977	Freiwillig Soziales Jahr als Krankenpflegehelfer im DRK - Eibenhof, Berlin
Nov. 1984	Assistenzarzt in der Abteilung für Strahlentherapie Universitätskliniken im Landeskrankenhaus Homburg/Saar

Frau Prof. Dr. med. Irene Boll danke ich
sehr herzlich für die Überlassung des
Themas und die geduldige und wertvolle
Unterstützung bei der Arbeit.